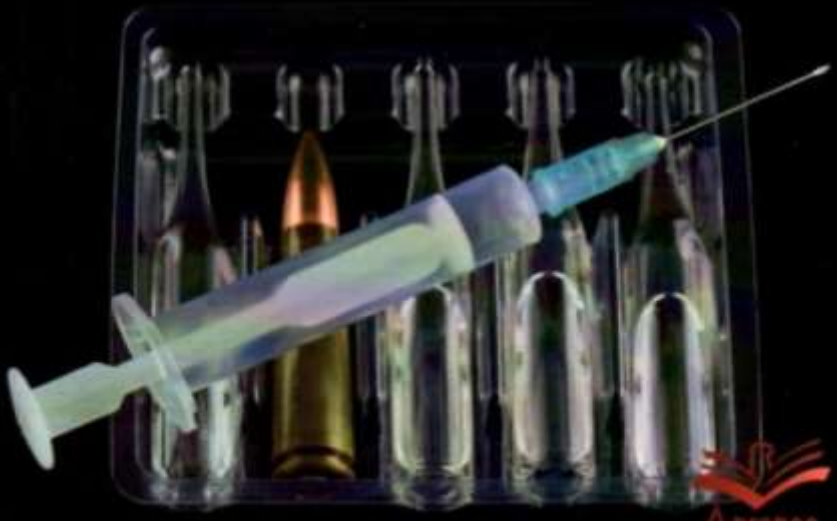
PETER C. GØTZSCHE, M.D.

Traduction de FERNAND TURCOTTE, M.D.

En collaboration avec PIERRE BIRON

REMÈDES MORTELS ET CRIME ORGANISÉ

Comment l'industrie pharmaceutique a corrompu les services de santé



À propos

Peter C. Gøtzsche

Remèdes mortels et *crime organisé*

Comment l'industrie pharmaceutique a corrompu les services de santé

Traduit de l'anglais par
Fernand Turcotte

Table des matières

AVANT-PROPOS PAR RICHARD SMITH

AVANT-PROPOS PAR DRUMMOND RENNIE

Indignation fondée sur la preuve

INTRODUCTION

2. CONFESSIONS D'UN INITIÉ

Décès causés par l'asthme provoqués par les aérosols contre l'asthme

Marketing véreux et recherche

3. LE CRIME ORGANISÉ, MODÈLE D'AFFAIRES DES GROSSES COMPAGNIES PHARMACEUTIQUES

Le plus gros revendeur de stupéfiants, hoffman-laroche

Le temple de la honte pour les grandes pharmaceutiques

Pfizer accepte de payer 2,3 milliards de dollars en 2009

Novartis accepte de payer 423 millions de dollars en 2010

Sanofi-Aventis doit payer plus de 95 millions de dollars pour régler une accusation de fraude en 2009

GlaxoSmithKline doit payer 3 milliards de dollars en 2011

AstraZeneca doit payer 520 millions de dollars en 2010 pour régler une affaire de fraude

Roche persuade des gouvernements de faire des réserves de Tamiflu

Johnson & Johnson contrainte de payer une amende de 1,1 milliard de dollars en 2012

Merck doit payer 670 millions de dollars pour avoir fraudé Medicaid en 2007

Abbott doit payer 1,5 milliard de dollars pour avoir fraudé Medicaid en 2012

Les crimes sont répétitifs

C'est du crime organisé

4. TRÈS PEU DE PATIENTS TIRENT AVANTAGE DES MÉDICAMENTS QU'ILS CONSOMMENT

5. LES ESSAIS CLINIQUES, LA RUPTURE DU CONTRAT SOCIAL AVEC LES PATIENTS

6. LES CONFLITS D'INTÉRÊTS DANS LES PÉRIODIQUES MÉDICAUX

7. L'INFLUENCE CORRUPTRICE DE L'ARGENT FACILE

8. À QUOI DONC S'AFFAIRENT LES MILLIERS DE MÉDECINS À LA SOLDE DE L'INDUSTRIE?

Études de familiarisation

Louer un meneur d'opinion pour « conseiller »

Louer un meneur d'opinion pour « éduquer »

9. VENDRE SOUS PRESSION

Les études cliniques sont du marketing déguisé

La rédaction par des rédacteurs anonymes (nègres)

La machine du marketing

Vendre sous pression *ad nauseam*

les médicaments très coûteux

Les exagérations au regard de l'hypertension

Les organismes de patients

Le novoseven pour les soldats qui saignent

10. L'IMPUISSANCE DE LA RÉGULATION DES MÉDICAMENTS

Les conflits d'intérêts dans les agences du médicament

La corruption dans les agences du médicament

L'insoutenable légèreté des politiciens

la régulation des médicaments est fondée sur la confiance

L'évaluation inadéquate des nouveaux médicaments

Deux seules études contrôlées avec placebo montrant un effet ne suffisent pas

Les études cliniques dans les pays largement corrompus

Un effet sur un résultat de substitution ne suffit pas

L'absence de données adéquates sur la sécurité n'est pas acceptable

Trop d'avertissements et trop de médicaments

Les statines

Les avertissements sont de fausses solutions

On en sait bien peu au sujet de la polypharmacie

11. L'ACCÈS PUBLIC AUX DONNÉES DES AGENCES DU MÉDICAMENT

Notre percée à l’agence européenne du médicament (ema) en 2010

L’accès aux données dans les autres agences du médicament

Des pilules amaigrissantes mortelles

12. LE NEURONTIN, UN MÉDICAMENT POUR L’ÉPILEPSIE UTILE POUR TRAITER N’IMPORTE QUOI

13. MERCK, OÙ LES PATIENTS MEURENT EN PREMIER

14. L’ÉTUDE FRAUDULEUSE DU CELECOXIB ET AUTRES MENSONGES

Le marketing fait du tort

15. SUBSTITUER DES MÉDICAMENTS COÛTEUX AUX REMÈDES MOINS CHERS CHEZ LES MÊMES PATIENTS

Novo nordisk fait passer les patients à l’insuline qui coûte cher

Astrazeneca fait passer des patients à la coûteuse oméprazole

16. LE GLUCOSE SANGUIN ÉTAIT CORRECT, MAIS LES PATIENTS SONT MORTS

Novo nordisk tente d'intimider un périodique scientifique

17. LA PSYCHIATRIE, PARADIS DE L’INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Les psychiatres comme colporteurs de médicaments

Le canular du déséquilibre chimique

Le dépistage des maladies psychiatriques

Les pilules du malheur

Prozac, un abominable médicament d’eli lilly transformé en vedette

L'exercice est une bonne intervention

D’autres mensonges au sujet des pilules du bonheur

18. INCITER LES ENFANTS AU SUICIDE AVEC DES PILULES DU BONHEUR

Étude 329 de glaxo

Le camouflage des suicides et des tentatives de suicide dans les études cliniques

Le rajeunissement ou citalopram par lundbeck

Les médicaments antipsychotiques

Le zyprexa, un autre médicament horrible d’Eli lilly transformé en grand succès

Pour en finir avec les médicaments psychotropes

19. INTIMIDATION, MENACES ET VIOLENCE POUR PROTÉGER LES VENTES

Thalidomide

Autres cas

20. DÉMOLIR LES MYTHES DE L'INDUSTRIE

Mythe 1 : Les médicaments sont dispendieux en raison des coûts élevés de leur découverte et de leur mise au point

Mythe 2: Si l'on n'utilise pas les médicaments coûteux, l'innovation va se tarir

Mythe 3 : Les économies sont plus élevées que les coûts des médicaments dispendieux

Mythe 4: Les percées proviennent de la recherche financée par l'industrie

Mythe 5: Les compagnies pharmaceutiques se font concurrence dans un marché libre

Mythe 6: Les partenariats public-industrie sont avantageux pour les patients

Mythe 7 : Les études de médicaments ont pour but d'améliorer le traitement des patients

Mythe 8: Nous avons besoin de plusieurs médicaments d'un même type parce la réponse des patients est variable

Mythe 9 : Ne pas utiliser les médicaments génériques parce que leur puissance varie

Mythe 10: L'industrie paie la formation médicale continue parce que les fonds publics ne le font pas

21. LA FAILLITE GÉNÉRALE DU SYSTÈME COMMANDE UNE RÉVOLUTION

Nos médicaments nous tuent

De quel médicament a-t-on vraiment besoin et à quel prix ?

Le modèle à buts lucratifs est le mauvais modèle

Les études cliniques

Les agences de régulation des médicaments

Les résultats de substitution ne devraient jamais être acceptés

Des populations de patients, des comparateurs et des résultats pertinents

La sécurité

Toutes les données cliniques doivent être accessibles au public

Les conflits d'intérêts

L'étiquetage des médicaments

Les formulaires de médicaments et les comités de consignes de pratique

Le marketing des médicaments

Les médecins et leurs organismes

Les subventions non éducatives avec restrictions

Les patients et leurs organismes

Les périodiques médicaux

Les journalistes

22. UN DERNIER ÉCLAT DE RIRE AUX DÉPENS DE BIG PHARMA

L'argent n'empeste pas

L'invention des maladies

Notes

Chapitre 1

Chapitre 2

Chapitre 3

Chapitre 4

Chapitre 5

Chapitre 6

Chapitre 7

Chapitre 8

Chapitre 9

Chapitre 10

Chapitre 11

Chapitre 12

Chapitre 13

Chapitre 14

Chapitre 15

Chapitre 16

Chapitre 17

Chapitre 18
Chapitre 19
Chapitre 20
Chapitre 21
Chapitre 22
À propos de l’auteur
LIVRES DE PETER GØTZSCHE

AVANT-PROPOS PAR RICHARD SMITH

La seule mention du nom de Peter Gøtzsche comme orateur dans un congrès ou comme collaborateur cité dans la table des matières d'un périodique suffit à soulever l'enthousiasme d'innombrables personnes. En effet, on peut le comparer au jeune garçon qui voyait bien que l'empereur était nu et qui ne se gênait pas pour le dire. Or, la plupart d'entre nous ne voyons pas la nudité de l'empereur et, dans le cas contraire n'oserions pas en parler. Voilà pourquoi nous avons un si grand besoin de gens comme Peter. Avec lui, pas de compromis ni de dissimulation, mais un franc parler assorti de métaphores colorées. L'insistance de Peter à comparer l'industrie pharmaceutique au crime organisé peut certes en déranger plusieurs, mais renoncer à lire le présent ouvrage pour ce motif, ce serait rater l'occasion de comprendre une réalité importante et de s'en indigner.

Peter conclut son livre en racontant que la Société danoise de rhumatologie lui avait demandé de prononcer une conférence sur le thème *La collaboration avec l'industrie pharmaceutique: est-ce si dommageable ?* Le titre était à l'origine *La collaboration avec l'industrie pharmaceutique. Est-ce dommageable ?* Mais la société l'avait trouvé trop fort. Peter commença sa conférence en énumérant des crimes des commanditaires de la réunion. Roche avait grandi grâce à ses ventes illégales d'héroïne. Abbott avait empêché Peter d'avoir accès à des études non publiées qui montraient qu'une pilule pour maigrir était dangereuse. UCB avait elle aussi caché des données tandis que Pfizer avait menti à la FDA (Food and Drug Administration) puis avait été condamnée aux États-Unis à une amende de 2,3 milliards de dollars pour avoir fait la promotion de l'utilisation hors indications de quatre médicaments. Merck, le dernier commanditaire, avait, selon Peter, provoqué le décès de milliers de patients en raison de son comportement malhonnête

relativement à un médicament contre l'arthrite. Une fois son introduction complétée, Peter se lança dans une condamnation de l'industrie.

On peut imaginer se trouver à cette rencontre dont les commanditaires bafouillent de colère et dont les organisateurs marinent dans l'embarras. Peter cite un collègue qui lui aurait dit que son approche aurait peut-être détourné des auditeurs dont l'opinion n'était pas encore faite. Mais la plus grande partie de l'auditoire a été captivée et a compris la légitimité des points soulevés par Peter.

De très nombreuses personnes qui ont soutenu avec enthousiasme la mammographie de routine pour prévenir les décès par cancer du sein, peuvent comprendre la grogne des commanditaires – parce qu'ils ont été eux aussi critiqués par Peter qui a fait paraître un livre décrivant ses expériences relatives à la mammographie. Ce qui me semble particulièrement important c'est que Peter faisait partie des quelques rares critiques de la mammographie de routine quand il a commencé ses recherches et qu'en dépit des attaques très intenses dont il a été l'objet, les faits ont fini par lui donner raison.

Il n'avait pas d'opinion arrêtée sur la mammographie quand les autorités du Danemark lui ont demandé de réviser les faits connus mais il a rapidement conclu que les preuves disponibles étaient de piètre qualité. Sa conclusion générale était que la mammographie de routine pourrait bien sauver des vies, cependant beaucoup moins que ne le prétendaient les promoteurs de cet examen, au prix de plusieurs faux positifs, imposant à des femmes des procédures invasives et inquiétantes sans aucun avantage et le surdiagnostic de cancers inoffensifs. Les discussions qui ont suivi à propos de la mammographie de routine ont été amères et pleines d'hostilité mais la perspective de Peter est maintenant devenue ce qu'on pourrait appeler la perspective orthodoxe quant à ce problème. Son livre montre d'une manière détaillée comment des scientifiques ont déformé les faits établis pour mieux soutenir leurs croyances.

Je sais depuis longtemps que la science est pratiquée par des êtres humains qui ne sont pas des robots, ce qui signifie qu'ils restent exposés aux défaillances humaines, mais j'ai été renversé par les propos du livre de Peter sur la mammographie.

Une grande partie du présent ouvrage est également renver-

sante pour des motifs apparentés : on montre comment on peut corrompre la connaissance pour faire avancer certains arguments et comment l'argent, les profits, les emplois et les réputations sont les corrupteurs les plus puissants.

Peter concède que certains médicaments ont procuré de grands avantages. Il le fait dans une phrase: « Mon livre ne concerne pas les avantages bien connus de médicaments comme les succès rencontrés pour traiter les infections, les maladies cardiaques, certains cancers et les déficiences hormonales comme le diabète de type I. » Certains lecteurs trouveront que c'est insuffisant, mais Peter est très explicite pour dire que le présent ouvrage porte sur les échecs du système au complet de la découverte, de la production, du marketing et de la réglementation des médicaments. Ce n'est pas un livre qui porte sur leurs avantages.

Plusieurs lecteurs se demanderont si Peter n'exagère pas en suggérant que les activités de l'industrie pharmaceutique s'apparentent à celles du crime organisé. Les caractéristiques du crime organisé sont définies dans la loi des États-Unis comme le fait de commettre d'une manière répétée certaines transgressions comprenant 1 extorsion, la fraude, le viol d'interdits fédéraux sur les drogues, la corruption, le détournement de fonds, l'obstruction de la justice, l'obstruction dans l'application des lois, l'intimidation des témoins et la corruption politique. Peter fournit des preuves, la plupart fort détaillées, pour soutenir son argument que les compagnies pharmaceutiques sont coupables de la plus grande partie de ces crimes.

Et il n'est pas le premier qui compare l'industrie à la mafia ou à la pègre. Il cite un ancien vice-président de Pfizer qui a déclaré :

« Il est proprement effrayant de voir les ressemblances de cette industrie avec la pègre. La pègre gagne des quantités d'argent qui sont obscènes, tout comme l'industrie. Les effets secondaires du crime organisé sont des massacres et des assassinats alors que les effets secondaires de l'industrie sont de même nature. La pègre corrompt les politiciens et d'autres, tout comme le fait l'industrie ».

L'industrie est certainement à couteaux tirés avec le ministère de la Justice des États-Unis en raison des compagnies qui ont payé des milliards en amendes. Peter décrit en détail les dix plus grandes

sociétés, mais il en existe beaucoup d'autres. Il est aussi vrai que ces sociétés ont récidivé sans répit, calculant sans doute qu'il y avait toujours de plantureux profits à récolter en continuant à violer la loi et à payer des amendes. Les amendes peuvent être tenues pour des dépenses « d'affaires » tout comme les coûts du chauffage, de l'éclairage et du loyer.

Bien plus nombreux sont les gens tués par l'industrie que ne le sont ceux qui périssent aux mains de la pègre. En effet, des centaines de milliers de gens sont tués chaque année par les médicaments ordonnancés. D'aucuns pourront penser que c'est inévitable parce que les médicaments sont utilisés pour traiter des maladies qui sont elles-mêmes létales. D'autres objecteront que les avantages des médicaments sont exagérés, souvent en raison de distorsions sérieuses des preuves censées fonder les médicaments, un « crime » qu'on peut raisonnablement imputer à l'industrie.

Le grand médecin William Osler a déjà dit que ce serait bon pour l'humanité mais horrible pour les poissons qu'on jette à la mer tous les médicaments. Il parlait avant que ne survienne la révolution thérapeutique du milieu du XXe siècle ayant donné la pénicilline, d'autres antibiotiques et tant d'autres médicaments efficaces, mais Peter vient tout près de tomber d'accord avec lui en proposant qu'on serait beaucoup mieux sans la plupart des médicaments psychoactifs dont les avantages sont minuscules et les torts considérables, tandis que le volume de leur prescription est colossal.

La plus grande partie du livre de Peter est consacrée à la démonstration du fait que l'industrie pharmaceutique a systématiquement corrompu la connaissance pour exagérer les avantages et minimiser les torts causés par ses médicaments. Comme épidémiologiste doté d'une extraordinaire connaissance en mathématique et d'une passion infatigable pour les détails, Peter est devenu un chef international en critique des études cliniques et se trouve donc sur son terrain de prédilection. Il y retrouve plusieurs autres auteurs, y compris d'anciens chefs de la rédaction du *New England Journal of Medicine,* pour décrire cette corruption. Il montre aussi comment l'industrie a corrompu des médecins, des universitaires, des périodiques, des organismes de professionnels et de défense des patients, des départements d'universités, des journalistes, des régulateurs et des politiciens. Ce sont là des méthodes de la pègre.

Le livre ne permet ni aux médecins ni aux universitaires d'éviter le blâme. En fait, on pourrait soutenir que les sociétés pharmaceutiques font ce qu'on attend d'elles en maximisant le rendement de leurs actionnaires tandis que médecins et universitaires sont censés avoir une autre motivation. Des lois exigeant des sociétés qu'elles déclarent les paiements faits aux médecins montrent que de grandes proportions de médecins sont redevables à l'industrie pharmaceutique, plusieurs recevant des sommes dans les six chiffres, pour conseiller les sociétés ou prononcer des conférences en leur nom. Il est difficile de ne pas conclure que ces « meneurs d'opinion » sont corrompus. Ils sont les tueurs à gages de l'industrie.

Et, tout comme c'est le cas pour la pègre, malheur à quiconque lance une alerte ou accepte de témoigner contre l'industrie. Peter raconte plusieurs histoires de lanceurs d'alerte qu'on a harcelés alors que le roman de John Le Carré décrivant la brutalité d'une société pharmaceutique devenait un grand succès qu'on a porté à l'écran.

Il n'est pas fantaisiste de comparer l'industrie pharmaceutique à la pègre et la population, en dépit de son enthousiasme pour la consommation de pilules, entretient du scepticisme à l'encontre de l'industrie pharmaceutique. Dans une enquête d'opinion menée au Danemark, le public a placé l'industrie pharmaceutique à l'avant-dernier rang de celles à qui l'on fait confiance, tandis qu'une enquête d'opinion américaine plaçait l'industrie pharmaceutique au bas de l'échelle en compagnie de l'industrie du tabac et des pétrolières. Le médecin et auteur, Ben Goldacre, dans son livre *Bad Pharma* soulève l'observation que ce que les médecins ont fini par tenir pour « normal » dans leurs relations avec l'industrie pharmaceutique deviendra complètement inacceptable pour la population quand elle en comprendra le fin mot de la signification. En Grande-Bretagne, les médecins pourraient rejoindre les journalistes, les parlementaires et les banquiers dans le déshonneur, pour n'avoir pas su reconnaître la corruption dans laquelle ils se vautrent. Pour le moment, la population fait confiance aux médecins et se méfie des sociétés pharmaceutiques, mais cette confiance pourrait se perdre rapidement.

Le livre de Peter ne porte pas que sur des problèmes. Il propose

des solutions dont certaines seront plus facilement appliquées. Il semble très improbable que les sociétés pharmaceutiques soient jamais nationalisées, mais il est probable que toutes les données utilisées pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché deviennent disponibles. Il faut rehausser l'indépendance des autorités de réglementation. Certains pays pourraient être tentés d'encourager plus d'évaluation des médicaments par des organismes du secteur public, tandis qu'on assiste à un désir croissant de rendre publiques les relations financières liant les sociétés pharmaceutiques aux médecins, aux organismes de professionnels et de patients ainsi qu'aux périodiques médicaux. Il est certain qu'il faut améliorer la gestion des conflits d'intérêts. Il faudra sans doute restreindre encore plus la commercialisation, tandis que l'opposition à la publicité directe aux consommateurs se renforce.

Les critiques de l'industrie pharmaceutique sont plus nombreux, plus respectables et plus impétueux, mais Peter les dépasse tous en comparant l'industrie au crime organisé. J'espère que personne ne se laissera dissuader de lire le présent ouvrage à cause de l'audace de la comparaison et que la franchise de son message va susciter une réforme convenable.

Richard Smith, M. D.

Juin 2013

AVANT-PROPOS PAR DRUMMOND RENNIE

Indignation fondée sur la preuve

Des centaines de rapports d'études scientifiques et plusieurs ouvrages décrivent déjà comment les sociétés pharmaceutiques pervertissent la méthode scientifique et utilisent leur richesse colossale pour travailler trop souvent à l'encontre de l'intérêt des patients quelles prétendent aider. J'ai moi-même participé à cette infamie. Alors qu'est-ce qu'apporte le présent ouvrage qui soit donc neuf et digne de votre attention ?

La réponse est simple : les aptitudes scientifiques exceptionnelles, la recherche, l'intégrité, la vérité et le courage de son auteur. L'expérience de Gøtzsche est sans pareille. Il a travaillé aux ventes pour des sociétés pharmaceutiques, soit comme visiteur bonimentant les médecins sur divers types de médicaments, soit comme gérant de produit. Il est médecin et chercheur doté d'une grande réputation acquise à la tête du centre Cochrane du nord. De sorte que, quand il parle, il fonde ses opinions sur des recherches méticuleuses réparties sur des décennies et publiées dans des périodiques soumis à la révision des manuscrits par les pairs. Il comprend très bien les statistiques du préjugé et les techniques utilisées pour analyser les rapports d'études cliniques. Il a été à l'avant-garde de l'élaboration des révisions systématiques et de la méta-analyse des rapports d'études cliniques, pour en extraire à l'aide de critères stricts, l'efficacité réelle des médicaments et des tests. Sa persistance est souvent irritante, mais elle est toujours mue par la preuve.

Donc, j'ai confiance en Gøtzsche. Ma confiance est fondée sur une preuve solide et ma propre expérience de plusieurs décennies à avoir dû me débattre avec ce qui résulte de l'influence de l'industrie pharmaceutique sur mes collègues en recherche clinique, et sur la population. De plus, je fais confiance à Gøtzsche parce que je sais qu'il a raison quand il commente des évènements que je connais

d'une manière indépendante.

Le dernier motif de la confiance que j'accorde au récit de Gøtzsche est lié à mon expérience de chef de la rédaction d'un très grand périodique médical. Les chefs de rédaction sont les premiers à prendre connaissance d'un rapport écrit provenant d'un établissement de recherche. Les chefs de rédaction et leurs réviseurs identifient les problèmes de préjugés dans les articles proposés à leur périodique et c'est aux chefs de rédaction qu'on achemine les plaintes et les allégations.

J'ai écrit, puis répété, des éditoriaux indignés décrivant les comportements incompatibles avec l'éthique de chercheurs soutenus par des intérêts commerciaux et leurs commanditaires. Au moins trois autres rédacteurs en chef que je connais bien, les DR Jérôme Kassirer et Marcia Angell *(New England Journal of Medicine)* et Richard Smith (*British Medical Journal*) qui ont écrit des ouvrages dans lesquels ils ont fait état de leur consternation face à l'ampleur du problème. D'autres rédacteurs en chef, comme Fiona Godlee du *British Medical Journal,* ont écrit d'une manière éloquente au sujet de l'influence corruptrice de l'argent et de la manière avec laquelle il détourne le traitement des patients et augmente les coûts.

Je ne prétends pas endosser tous les faits décrits par Gøtzsche − ceci étant un avant-propos et non une vérification − mais le tableau général qu'il trace n'est que trop familier. Bien que Gøtzsche puisse paraître exagérer, mes propres expériences décevantes et celles d'autres rédacteurs en chef et de chercheurs que je connais personnellement me disent qu'il a raison.

Dans un cours que je donnais à un auditoire de juges, je remarquais que les chercheurs cliniciens et les membres de la profession juridique utilisaient le même mot, « essai », pour désigner deux procédés différents, l'un juridique et l'autre scientifique. Parlant au nom de ma profession, je me devais de reconnaître que les essais juridiques étaient réalisés d'une manière qui était plus juste et mieux fondée sur l'éthique que les essais scientifiques. (Gøtzsche cite cet exemple au chap. 4)

Gøtzsche fait des propositions et appelle une révolution. À mon avis, rien ne changera tant qu'on n'aura pas complètement

isolé l'évaluation de la performance des études du financement des mêmes études. Nous fondons nos traitements sur les résultats d'études cliniques de sorte que ces résultats deviennent des questions de vie ou de mort. Les patients qui acceptent d'être intégrés dans les études s'attendent à ce que leur sacrifice bénéficie à l'humanité. Ce qu'ils ne peuvent deviner, c'est que leurs résultats soient cachés puis manipulés comme autant de secrets commerciaux. Ces résultats sont des biens collectifs et ils devraient être payés par l'État, utilisant les taxes payées par l'industrie, puis rendus disponibles pour tous. Dans le contexte actuel, on se trouve aux États-Unis dans la situation absurde où les sociétés pharmaceutiques paient l'agence de réglementation, la FDA, pour faire l'évaluation de leurs projets. Faut-il se surprendre que l'agence ait été investie puis piratée par l'industrie quelle est censée réglementer?

Révolution ? Gøtzsche a raison. Nous nous retrouvons dans ce marasme en raison d'erreurs innombrables du passé et il en décrit plusieurs dans l'inventaire détaillé qu'il dresse. Lequel comprend le défaut des chercheurs cliniciens, de leurs institutions, des rédacteurs en chef des périodiques publiant leurs découvertes de comprendre à quel point ils ont été piégés par les praticiens du marketing qui les payaient. Je crois qu'il faudra une révolution pour se débarrasser des décennies pendant lesquelles l'industrie a protégé ses intérêts.

J'espère qu'on lira ce livre et qu'on tirera ses propres conclusions. Quelle est la mienne ? Quand Gøtzsche se scandalise du comportement de l'université et de l'industrie, il a raison d'être indigné. Ce qui est indispensable, c'est une indignation encore plus forte fondée sur les preuves à la manière de Gøtzsche.

Drummond Rennie, M. D.

Juin 2013

INTRODUCTION

Les grandes épidémies de maladies infectieuses et parasitaires qui ont fait tant de morts par le passé sont maintenant sous contrôle dans la plupart des pays. Nous avons appris comment prévenir et traiter le SIDA, le choléra, la malaria, la rougeole, la peste et la tuberculose et nous avons éradiqué la variole. La mortalité causée par le SIDA et la malaria est encore très élevée, mais ce n'est pas parce qu'on ne sait pas comment lui faire face. Il faut mettre en cause les inégalités de revenu et les coûts excessifs des médicaments capables de sauver la vie dans les pays à petits revenus.

Malheureusement, on se trouve maintenant confrontés à des épidémies provoquées par l'homme, soit le tabagisme et les médicaments ordonnancés, deux causes extrêmement mortelles. Aux États-Unis et en Europe, les médicaments constituent la troisième cause de mortalité après la maladie cardiaque et le cancer.

Je vais expliquer dans ce livre pourquoi il en est ainsi et ce qu'on peut faire pour enrayer cette tragédie. Si la mortalité provoquée par les médicaments avait été une maladie contagieuse, ou bien une maladie cardiaque ou un cancer provoqué par la pollution de l'environnement, il se serait trouvé d'innombrables groupes militants pour ramasser des fonds et susciter des interventions politiques de grande portée pour la combattre. J'ai du mal à comprendre pourquoi – quand il s'agit de médicaments, les gens ne font rien.

Les industries du tabac et du médicament ont beaucoup de traits communs. Un dédain moralement scandaleux au regard de la vie humaine, cela semble leur règle. Les compagnies de tabac sont très fières d'avoir augmenté leurs ventes dans les pays à faibles et moyens revenus. C'est sans un soupçon d'ironie ou de honte que la direction d'Imperial Tobacco a rapporté aux investisseurs en 2011 que la société britannique avait remporté une palme d'or selon un

index de responsabilité corporative[1]. Les compagnies de tabac profitent « de nombreuses occasions pour faire croître leurs affaires » ce que le *Lancet* a décrit comme « la vente, l'asservissement à l'addiction et la mise à mort, très certainement le modèle d'affaires le plus cruel et corrompu que les humains étaient capables d'inventer[1] ».

Les dirigeants de l'industrie du tabac savent qu'ils colportent la mort tout comme les dirigeants de l'industrie pharmaceutique. Il n'est plus possible de cacher le fait que le tabac est un tueur majeur alors que l'industrie pharmaceutique a réussi de manière surprenante à cacher que ses médicaments sont aussi des tueurs de premier ordre. Je me propose de décrire ici comment les sociétés pharmaceutiques ont caché, de manière délibérée, les torts mortels de leurs médicaments en recourant à des manœuvres frauduleuses tant en ce qui a trait à la recherche qu'à la mise en marché et à des dénis très énergiques quand elles se sont trouvées confrontées aux faits. Tout comme les dirigeants de l'industrie du tabac avaient tous affirmé, en 1994, au cours d'une audition du Congrès des États-Unis, que la nicotine ne provoquait pas d'addiction alors qu'ils savaient depuis des décennies que cela était un mensonge[2]. Philip Morris, le géant américain du tabac a mis sur pied une société de recherche qui a documenté les dangers de la fumée secondaire ; même si plus de 800 rapports scientifiques ont été produits, pas un seul n'a été publié[2].

Les deux industries emploient des tueurs à gages. Quand une recherche rigoureuse a montré qu'un produit est dangereux, une foule d'études de piètre qualité sont produites pour affirmer le contraire, ce qui confond la population parce que − comme en attesteront les journalistes − « les chercheurs ne sont pas d'accord entre eux ». Cette industrie du doute est très efficace pour distraire les gens et entretenir l'ignorance des torts. L'industrie achète du temps pendant que les gens continuent de périr.

C'est de la corruption. La corruption a plusieurs significations et celle que je comprends est définie, dans mon dictionnaire, comme de la pourriture morale. Une autre signification est la subornation, qui peut signifier le paiement secret, habituellement en argent comptant, pour un service qui ne serait pas rendu autrement, ou du moins, pas aussi rapidement. Toutefois, comme on le verra, la

corruption dans les services de santé a plusieurs visages, comprenant le paiement pour ce qui semble être une noble activité tout en n'étant rien d'autre qu'un prétexte pour donner de l'argent à une partie importante de la profession médicale.

Les personnages du roman d'Aldous Huxley, *Brave New World,* datant de 1932, peuvent consommer des pilules Soma chaque jour pour prendre le contrôle de leur vie et chasser les pensées inquiétantes. Aux États-Unis, les commerciaux télévisés ne font pas autre chose en incitant le public à faire exactement pareil. Ces commerciaux décrivent des personnages malheureux qui reprennent le dessus et redeviennent heureux dès qu'ils ont consommé une pilule[3]. Nous avons déjà surpassé les imaginations les plus délirantes d'Huxley et la consommation de médicaments continue d'augmenter. Au Danemark, par exemple, nous consommons tellement de médicaments, que chaque citoyen, qu'il soit malade ou bien portant, peut se trouver sous traitement avec 1,4 dose quotidienne pour adulte, du berceau jusqu'à son décès. Bien que plusieurs médicaments soient capables de sauver la vie, on pourrait penser qu'il est dommageable de médicamenter autant nos sociétés et j'apporterai des preuves démontrant que c'est bien ce qui se produit.

Le motif principal expliquant qu'on consomme autant de médicaments est que les sociétés pharmaceutiques ne vendent pas des médicaments mais bien des mensonges au sujet des médicaments. Des mensonges éhontés qui – dans tous les cas que j'ai étudiés – ont continué même après qu'on en eut fait la preuve. C'est ce qui rend les médicaments différents de toute autre expérience de la vie courante. Quand on souhaite acheter une voiture ou une maison, on peut juger par soi-même s'il s'agit d'un bon ou d'un mauvais achat. Mais quand on se fait offrir un médicament, on ne dispose pas de cette latitude. Presque tout ce qu'on sait d'un médicament se limite à ce que les sociétés ont bien voulu dire au public et à ses médecins. Peut-être devrais-je définir ce que j'entends par mensonge. Un mensonge est un énoncé qui n'est pas vrai, mais une personne qui raconte un mensonge n'est pas nécessairement un menteur. Les vendeurs de médicaments racontent bien des mensonges, mais ils ont souvent été trompés par leurs supérieurs dans la société pharmaceutique qui leur ont délibérément caché la vérité (ce qui en fait

des menteurs au sens où je l'entends). Dans son magnifique petit livre intitulé *On Bullshit,* le moraliste Harry Frankfurt dit qu'une des caractéristiques saillantes de notre culture est qu'il y a un grand nombre de foutaises, ce qu'il tient pour se situer juste en deçà du mensonge.

Mon livre ne porte pas sur les avantages bien connus des médicaments, comme nos triomphes dans le traitement des infections, des maladies cardiaques, certains cancers et les insuffisances hormonales comme le diabète de type 1. Le livre traite de la faillite du système, provoquée par une criminalité généralisée, la corruption et une réglementation impuissante au sujet des médicaments, qui requiert des réformes radicales. Certains lecteurs trouveront mon livre partial et polémique, mais je ne vois pas l'intérêt de décrire ce qui fonctionne bien dans un système qui échappe complètement à tout contrôle social. Quand un criminologue entreprend une étude d'agresseurs, personne n'attend un rapport « équilibré » faisant grand état du fait que bien des agresseurs sont de bons pères de famille[4].

Si on ne pense pas que le système est sans contrôle, qu'on m'envoie un courriel expliquant pourquoi les médicaments sont la troisième cause de décès dans la partie du monde qui consomme le plus de médicaments. Si une épidémie aussi colossalement létale avait été causée par une nouvelle bactérie ou un virus, ne fût-ce même qu'une amorce d'épidémie, on aurait fait tout ce qui est possible pour en prendre le contrôle. Ce qui est tragique, c'est qu'on pourrait facilement contrôler l'épidémie médicamenteuse qui est en cours, mais les politiciens qui détiennent présentement le pouvoir de faire les changements ne font pratiquement rien. Quand ils agissent, c'est habituellement pour empirer la situation, car ils font tellement l'objet de pressions par l'industrie pharmaceutique qu'ils en sont venus à en croire tous les mythes, que je vais démonter dans chaque chapitre de ce livre.

Le principal problème de notre système de soins de santé est que les incitatifs financiers qui le propulsent entravent sérieusement l'utilisation rationnelle, économique et sécuritaire des médicaments. L'industrie pharmaceutique tire sa prospérité de cet état de fait et pratique un contrôle très serré de l'information. La documentation scientifique sur les médicaments est systématiquement

dénaturée par des études mal ficelées dont l'analyse des données est incorrecte, la publication des résultats et des données primaires est sélective, les résultats défavorables supprimés et la rédaction assurée par des rédacteurs anonymes. Ces derniers rédigent les manuscrits contre honoraires sans qu'on ne révèle leur identité dans les publications, lesquelles sont attribuées à des notables de la profession médicale, des « auteurs » qui n'ont pas, sinon peu, contribué au manuscrit. C'est cette inconduite scientifique qui fait vendre les médicaments.

Par comparaison avec les autres industries, l'industrie pharmaceutique est le plus grand fraudeur du gouvernement fédéral des États-Unis en vertu de la loi sur les fausses réclamations[5]. La population semble savoir ce que l'industrie pharmaceutique fait. Dans une enquête d'opinion demandant à 5 000 Danois de classer 51 industries selon la confiance qu'ils leur accordaient, l'industrie pharmaceutique s'est retrouvée à l'avant-dernier rang, immédiatement devant les entreprises de réparation des automobiles[6]. Une enquête américaine a aussi placé l'industrie au dernier rang avec l'industrie du tabac et celle du pétrole[7]. Dans une autre enquête, 79 % des citoyens américains estimaient que l'industrie pharmaceutique faisait du bon travail en 1997, proportion qui était tombée à 21% en 2005[8], un déclin extraordinairement rapide de la confiance populaire.

Compte tenu de cet arrière-plan, il peut sembler contradictoire que les patients aient si grande confiance dans les médicaments que leur médecin leur prescrit. Mais je suis persuadé que le motif expliquant cette confiance dans leurs médicaments est lié à leur transfert de la confiance qu'ils ont en leur médecin aux médicaments qu'il leur prescrit. Les patients ne comprennent pas que, bien que leurs médecins en connaissent beaucoup au sujet des maladies, de la physiologie humaine et de la psychologie, ils ne savent pas grand-chose sur les médicaments autrement que ce qui a été soigneusement concocté et trafiqué par l'industrie pharmaceutique. De plus, ils ne savent pas que leurs médecins peuvent avoir intérêt à choisir certains médicaments ni que bien des crimes commis par l'industrie pharmaceutique ne pourraient survenir si les médecins ne s'en rendaient pas complices.

Il est difficile de changer un système et il n'est pas surprenant

que des gens qui ont à vivre avec un système déréglé tentent d'en tirer le meilleur parti possible, même quand il arrive souvent qu'il en résulte que des gens bien intentionnés finissent par faire des choses condamnables. Toutefois, bien des cadres supérieurs de l'industrie pharmaceutique n'ont pas cette excuse puisqu'ils ont délibérément menti aux médecins, aux patients, aux régulateurs et aux magistrats.

Je dédie ce livre aux nombreuses personnes honnêtes qui travaillent dans l'industrie pharmaceutique et qui sont tout autant horrifiées que moi par les crimes commis à répétition par leurs supérieurs et par les conséquences désastreuses pour les patients et l'économie de la nation. Certains m'ont déjà dit qu'ils souhaiteraient que leurs patrons soient emprisonnés puisque seule cette menace pourrait les dissuader de continuer à commettre des crimes.

2. CONFESSIONS D'UN INITIÉ

> « Tu dois prendre deux comprimés de vitamines chaque jour, un vert et un rouge », me disait ma mère. J'avais à peu près huit ans et j'ai demandé,
>
> Pourquoi ?
>
> Parce que c'est bon pour toi.
>
> Comment le sais-tu ?
>
> Parce que ton grand-père l'a dit. »

Fin de la discussion. Grand-papa avait une grande autorité. Il était omnipraticien et brillant, donc il avait raison. Quand j'ai étudié en médecine, je lui ai demandé une fois s'il avait gardé des manuels que je pourrais comparer aux miens, histoire de voir quels progrès avaient été accomplis en cinquante ans. Sa réponse me surprit. Il avait donné tous ses livres à de jeunes étudiants après avoir obtenu son diplôme. Il estimait qu'il n'en avait plus besoin, connaissant tout ce qu'ils contenaient !

J'avais le plus grand respect pour mon grand-père et sa fabuleuse mémoire, mais le scepticisme est incrusté dans mes gènes. Comment pouvait-il être aussi certain que ces pilules étaient bonnes pour moi ? En outre, les pilules avaient mauvais goût et empestaient, bien qu'elles aient été enduites de sucre; l'ouverture de la bouteille évoquait l'entrée en pharmacie.

J'ai laissé tomber les pilules et ma mère s'en est sans doute aperçue, car elles duraient très longtemps, mais elle ne m'a jamais contraint à les avaler.

Tout semblait si simple alors, à la fin des années 1950. Comme les vitamines sont essentielles pour la survie, il devait être utile d'avaler des pilules de vitamines en quantité suffisante pour grandir. Mais la biologie est rarement simple. Les êtres humains ont mis

plus d'un million d'années pour devenir l'espèce qu'ils sont maintenant, laquelle est vraiment bien adaptée à son environnement. De telle sorte que, lorsque la diète est variée, on peut espérer absorber des quantités suffisantes de vitamines et d'autres micronutriments. Quand certains de nos ancêtres absorbaient des quantités insuffisantes d'une vitamine essentielle, leur possibilité de reproduire leurs gènes était moindre que celle des gens qui requéraient moins de vitamines ou les absorbaient mieux.

Nous avons aussi besoin de minéraux essentiels comme le zinc et le cuivre pour assurer le fonctionnement de nos enzymes. Mais quand on en ingère trop, on devient intoxiqué. C'est ainsi que, compte tenu de ce que l'on connaît du corps humain, on ne peut pas postuler que des pilules de vitamines sont nécessairement saines. C'est le souvenir le plus lointain que je garde d'une intervention médicale prophylactique et il aura fallu près de cinquante ans pour que l'on sache si les vitamines étaient utiles ou nuisibles. Une révision des études contrôlées au placebo des antioxydants (béta carotène, vitamine A et vitamine E), réalisée en 2008, a montré qu'ils augmentent la mortalité générale[1].

Un autre souvenir d'enfance montre à quel point le marketing peut être dommageable et trompeur. En raison du climat généralement maussade du Danemark, mes parents, qui étaient enseignants et avaient donc de longues vacances, migraient vers le sud chaque été. Au début, on s'en tenait à l'Allemagne et à la Suisse, mais après des épisodes prolongés de mauvais temps dans ces endroits, avec des pluies persistantes, ce qui n'est pas drôle quand on vit dans une tente, l'Italie du nord devint la destination. Mon grand-père nous donnait de l'*Entérovioform* (clioquinol) à utiliser en cas de diarrhée. Ce médicament avait été lancé en 1934 et avait été fort mal étudié[2]. Ce que mon grand-père ne savait pas, et que ne lui avait pas dit le représentant de la société suisse *Ciba,* était que ce médicament n'agissait que sur les diarrhées causées par des protozoaires (amibes et Giardia) et les bactéries Shigella, et que même cet effet pourrait être discutable, étant donné qu'on n'avait jamais tenu d'études cliniques randomisées comparant le médicament à un placebo. En outre, il était improbable qu'on soit exposé à ces organismes en Italie. La diarrhée du voyageur est presque toujours provoquée par des bactéries autres que les Shigella ou bien des

virus.

Comme tant d'autres omnipraticiens, même aujourd'hui, mon grand-père recevait des représentants pharmaceutiques, mais il avait été victime d'un marketing malhonnête qui avait rendu ce médicament d'usage courant[3]. *Ciba* avait commencé la mise en marché du clioquinol pour combattre la dysenterie amibienne[2], mais au moment de son entrée sur le marché très lucratif du Japon, en 1953, l'entreprise colportait le clioquinol partout dans le monde pour traiter toutes les variétés de dysenteries. Ce médicament est toxique pour les nerfs et a provoqué un désastre au Japon où 10 000 personnes ont souffert d'une maladie neurologique myélo-optique sous-aiguë (MOSA) en 1970[2]. Les victimes atteintes du MOSA souffraient de picotements dans les pieds qui évoluaient vers une perte totale de la sensibilité, puis une paralysie des pieds et des jambes. D'autres ont souffert de cécité et d'autres encore de maladies graves des yeux.

Ciba, qui devint pas la suite *Ciba-Geigy* puis *Novartis,* connaissait ces problèmes mais les a cachés pendant plusieurs années[4]. Quand la catastrophe survenue au Japon fut connue, la compagnie publia des plaidoyers en faveur du médicament, stipulant que le clioquinol ne pouvait pas causer le MOSA parce qu'il était insoluble et ne pouvait pas être absorbé dans le corps[2]. Toutefois, les avocats qui préparaient une poursuite à l'encontre de la compagnie ont trouvé des preuves troublantes montrant que le médicament pouvait être absorbé, ce que la compagnie savait aussi. Déjà, en 1944, les inventeurs du clioquinol avaient recommandé, à la lumière d'études menées sur des animaux, que l'administration du médicament soit étroitement contrôlée et que le traitement ne dure pas plus de deux semaines.

En 1965, un vétérinaire suisse a publié des résultats montrant que des chiens traités au clioquinol avaient fait des convulsions épileptiques avant d'en mourir. Devinez ce que fut la réaction de *Ciba* à cette nouvelle. *Ciba* inséra un avertissement dans l'emballage du médicament en Angleterre, stipulant qu'il ne fallait pas administrer le médicament aux animaux !

En 1966, deux pédiatres suisses ont évalué un garçon de trois ans qu'on avait traité au clioquinol et qui souffrait d'une vision

grandement diminuée. Ils ont publié leurs observations dans la documentation médicale et informé *Ciba* que le clioquinol avait été absorbé et pouvait léser le nerf optique. Ces événements, y compris la catastrophe du Japon, n'ont eu aucun effet perceptible sur la compagnie qui continua son marketing dans le monde entier. En 1976, le clioquinol restait largement disponible comme médicament en vente libre pour prévenir et traiter la diarrhée du voyageur en dépit de l'absence de preuve qu'il fusse efficace[3]. Les avertissements indus dans les emballages provenant de trente-cinq pays montraient une grande variabilité du dosage, de la durée du traitement, des contre-indications, des effets secondaires et des mises en garde : un fouillis complet.

Dès 1981, *Ciba-Geigy* avait versé plus de 490 millions de dollars aux victimes japonaises du MOSA, mais la compagnie n'a pas retiré le médicament du marché avant 1985, soit 15 ans après la catastrophe. Par comparaison, le ministère japonais de la santé a interdit le médicament un mois après qu'on eut appris en 1970 que le clioquinol avait été responsable de la tragédie du MOSA.

L'histoire illustre aussi une grossière négligence de la part des agences de réglementation des médicaments, qui auraient dû intervenir mais qui ne l'ont pas fait.

Un troisième souvenir d'enfance concernant les médicaments qu'utilisait mon grand-père est lié aux corticoïdes. Quand on a administré pour la première fois à 14 patients souffrant d'arthrite rhumatoïde de la cortisone nouvellement synthétisée, l'effet a été miraculeux[5]. C'était à la clinique Mayo de Rochester, en 1948. Les résultats étaient tellement spectaculaires qu'il s'est trouvé des gens pour croire qu'on venait de découvrir un traitement capable de guérir l'arthrite rhumatoïde. Les corticostéroïdes sont efficaces contre plusieurs autres maladies y compris l'asthme et l'eczéma, mais l'enthousiasme du début se dissipa rapidement quand on découvrit qu'ils ont aussi des effets secondaires indésirables graves.

Au milieu des années 1960, mon grand-père se fractura une hanche et la fracture ne guérissait pas. Il a passé deux ans à l'hôpital, alité et immobilisé sur le dos avec une jambe dans un plâtre immense. Il était en voie d'établir un record pour une fracture de la hanche. J'ai du mal à me rappeler exactement ce qu'il m'a dit, mais

la raison de son problème était qu'il avait consommé des corticostéroïdes pendant plusieurs années. Pour le motif qu'il croyait qu'avec un médicament comportant autant d'effets bénéfiques, il valait la peine d'en prendre même quand on est bien-portant pour augmenter ses forces et maintenir sa bonne humeur. Comme je l'expliquerai plus tard, il semble que le rêve d'une « solution rapide », que ce soit par un médicament légal ou illégal, pour améliorer la performance physique sinon intellectuelle ou émotive, persiste toujours.

À l'époque, il est probable que mon grand-père fut persuadé par un représentant pharmaceutique de prendre un corticostéroïde, vu que les représentants parlent rarement des effets nocifs de leurs médicaments, alors qu'ils ont l'habitude d'en exagérer les avantages et de pousser leur consommation en dehors des indications spécifiées par l'autorisation de mise en marché. Sur le plan des ventes, rien ne bat la persuasion des bien-portants de consommer des médicaments dont ils n'ont pas besoin.

Tous mes souvenirs d'enfance liés aux médicaments sont négatifs. Des médicaments qui étaient censés m'aider m'ont fait tort. Je souffrais du mal des transports et mon grand-père m'a donné un médicament, sans doute un antihistaminique, qui m'a rendu si somnolent et inconfortable que je décidai, après quelques essais, qu'il était pire que la maladie et je le refusai. Je préférais lui demander d'arrêter la voiture quand je devais vomir.

Les jeunes gens sont changeants et il peut se révéler difficile pour eux de choisir un métier. Quand j'avais quinze ans, j'ai quitté l'école pour devenir réparateur de radio parce que j'étais un amateur de radio depuis plusieurs années et que cela me fascinait. Au milieu de l'été, j'ai changé d'idée et j'ai commencé le lycée, convaincu que j'étais de devenir un ingénieur diplômé en électricité, mais cela ne dura pas. Je suis passé à la biologie qui était l'une des matières les plus populaires à la fin des années 1960, l'autre étant la psychologie. Nous savions bien qu'il n'y avait pas beaucoup de postes dans ces deux disciplines, mais nous ne préoccupions pas de problèmes aussi triviaux. Après tout, nous sommes devenus étudiants en 1968 alors qu'on était en train de bousculer les traditions et que le monde était là pour qu'on s'en empare. Nous débordions d'optimisme et ce qui importait le plus c'était de se trouver une philosophie de vie

personnelle. Ayant lu Sartre et Camus, je partageais l'opinion qu'il ne fallait pas suivre les routines, les traditions ni les opinions des autres, mais décider par soi-même. J'ai encore changé d'idée et j'ai voulu devenir médecin.

J'ai fini par faire les deux formations. J'ai passé bien des vacances avec mes grands-parents et l'une de ces visites me persuada que je ne devais pas gaspiller ma vie en étant médecin. Mon grand-père m'avait invité à sa clinique pendant ma dernière année en faculté. Elle était située dans un beau quartier de Copenhague et je ne pouvais pas ignorer que plusieurs problèmes qu'éprouvaient les patients n'étaient pas vraiment des problèmes préoccupants mais résultaient de l'ennui. Plusieurs femmes n'avaient rien à faire, n'ayant pas d'emploi et des domestiques pour les aider à s'occuper de la maison. Alors pourquoi ne pas visiter le gentil médecin comme dans la plaisanterie des trois femmes qui se rencontraient régulièrement dans la salle d'attente ? Un jour, il en manqua une et l'une des autres demanda à la troisième ce qui était arrivé. « Oh, répondit-elle, elle n'a pu venir parce qu'elle est malade. »

L'étude des animaux me semblait plus passionnante et je me suis précipité dans le programme d'études comme s'il s'agissait d'une course pour m'apercevoir que je ne savais toujours pas ce que je souhaitais faire de ma vie. Mes chances de décrocher un emploi étaient infimes, n'ayant pas fait de recherche pendant mes études ni pris aucune initiative qui eut rendu ma candidature plus attrayante que cinquante autres pour un employeur.

Dans ce cas, la plupart des gens deviennent maître d'école. J'ai essayé, mais cela n'a pas marché. Je venais à peine de quitter l'école que je m'y retrouvais à nouveau, la seule différence étant que je me trouvais de l'autre côté du pupitre du professeur. Je n'étais pas tellement plus âgé que mes élèves et je me sentais plus près deux que de ma nouvelle tribu d'enseignants qui, en outre, fumaient avec un enthousiasme incroyable. Bien que j'aurais pu apprendre à fumer la pipe, je n'étais pas assez mûr pour un tel travail et j'avais du mal à accepter que ce serait là ce que j'allais faire pendant 45 ans ; en somme, une vie qui serait terminée avant d'avoir commencé.

Deux choses m'ont particulièrement irrité pendant les six mois où j'ai tenté d'apprendre comment enseigner, sous la supervision

d’un autre enseignant. En biologie, nous n’utilisions pas beaucoup de manuels bien qu’il y en eut de merveilleux sur le marché. Nous traversions alors la noirceur des années 1970 pendant lesquelles nos universités et la vie universitaire en général étaient envoûtées par les dogmes, le marxisme plus particulièrement, et il n’était pas bien vu de trop remettre en cause le fonctionnement des choses. Mon superviseur de stage exigeait, au lieu de recourir aux manuels, que je produise moi-même le matériel didactique qui devait être pertinent pour l’époque dans laquelle on vivait. Certains ont décrit ces années comme la période affranchie de l’histoire. Je me suis retrouvé à découper des articles de journaux portant sur l’industrie pétrolière et la pollution et à passer des heures interminables à la photocopieuse pour assembler mon recueil de primeurs sensationnelles. Je ne prétends pas que ce sont là des questions secondaires et dépourvues d’intérêt, mais ma matière étant la biologie dont l’objet d’étude remonte à des milliards d’années, j'avais du mal à comprendre l’importance impérative accordée à ce qui était survenu la veille.

L’autre problème était lié à la mode en cours en pédagogie en vertu de laquelle il me fallait écrire un plan détaillé avant chaque leçon, dans lequel je devais décrire les objectifs d’apprentissage que j’entendais réaliser, les sous-objectifs pour y parvenir, la méthode pour le faire, etc. Après chaque leçon, je devais analyser ma performance et en discuter avec mon maître de stage pour vérifier si j’avais atteint mes objectifs. Penser d’abord à ce qu’on souhaite faire et évaluer pour voir si on y est parvenu est parfaitement raisonnable, mais le volume de travail drainait toute mon énergie, n’étant pas tellement porté sur les méthodes comptables. J’enseignais aussi la chimie et pour ce sujet particulier, la rigidité du modèle me semblait exagérée. Enseigner à des gens pourquoi et comment des substances chimiques réagissent est simple. Tout comme en mathématiques, il existe certains faits et principes qu’on doit apprendre ; quand on ne veut pas les apprendre, ou que ne peut pas le faire, il n’y a pas grand-chose que le professeur puisse faire. Imaginez un professeur de piano de qui on exigerait qu’il construise des schémas aussi élaborés avant chaque leçon de musique et de s'évaluer par la suite. Je suis certain qu’il prendrait rapidement la fuite.

Les séances avec mes superviseurs me rappelaient les leçons de danois du lycée au cours desquelles on nous demandait d'interpréter des poèmes. J'étais tout à fait mauvais dans ce type de devinettes et cela m'irritait que les auteurs n'aient pas écrit plus clairement ce qu'ils avaient en tête si tant est qu'ils souhaitaient communiquer avec nous, humbles mortels. Notre professeur se trouvait dans une bien meilleure position puisqu'il disposait d'une norme de référence en or, un livre écrit par un autre érudit qui avait interprété les poèmes utilisés par les enseignants. Cela est vraiment amusant. J'ai entendu des critiques d'art interpréter des tableaux et quand on demanda plus tard à l'artiste si leur interprétation était correcte, il s'esclaffa en proclamant qu'il n'entendait pas signifier quoi que ce soit avec ses toiles ; il les peignait et avait beaucoup de plaisir en le faisant. Pablo Picasso a peint de diverses manières au cours des ans.

Un jour, lorsqu'il se fit demander ce qu'il cherchait, Picasso répondit : « Je ne cherche pas, je trouve. »

Au dire de mes étudiants, je fis assez bien, mais telle ne fut pas l'opinion de mes superviseurs. On m'a dit qu'on pourrait me laisser réussir, mais avec une évaluation qui rendrait difficile de décrocher un emploi d'enseignant. Ils préféraient donc me coller un échec pour me donner la chance de réfléchir à nouveau à mon désir de devenir enseignant. C'est la seule fois où j'ai raté un examen, mais je leur suis immensément reconnaissant d'avoir pris cette très sage décision. J'avais trop peu investi dans ma nouvelle profession. Mes années d'université avaient été si faciles que je n'avais jamais pensé à travailler en soirée, au contraire des autres apprentis enseignants qui réussissaient mieux que moi. Je n'avais aucune idée qu'il soit tenu pour si difficile d'enseigner. Plus tard, j'ai enseigné la théorie de la science pendant plus de 20 ans à l'université.

J'ai postulé en vain à des emplois de chimiste ou de biologiste. Mon grand-père me suggéra alors de regarder du côté de l'industrie pharmaceutique. J'ai soumis trois demandes et j'ai été convoqué à deux entrevues. Ma première expérience fut vraiment étrange. Je pouvais presque humer l'odeur des pilules de vitamines de mon enfance quand je pénétrai dans le bureau.

L'homme qui m'interviewait avec une apparence poussiéreuse était partiellement chauve avec de longs favoris qui lui auraient valu

un rôle de premier plan dans un western, comme vendeur d'huile de serpent ou de whisky, du genre de ceux dont on n'achèterait pas une voiture d'occasion. Il était aussi du type de vendeur que j'associais à ceux qui vendent des sous-vêtements pour dames ou des parfums. Même la raison sociale de la société était démodée. Il était manifeste que nous étions tous les deux mal à l'aise en présence l'un de l'autre.

La deuxième société était moderne et attrayante. C'était le *Groupe Astra,* dont le quartier général se trouvait en Suède. J'ai décroché l'emploi et passé sept semaines à Södertälje et Lund, à suivre des cours variés portant principalement sur la physiologie humaine, les maladies et les médicaments. Il existait aussi un cours en « Information technique » dont j'avais suggéré au titulaire qu'on le renomme « Techniques de vente ». Il n'a pas réagi à ma suggestion, mais le cours portait sur la manière de manipuler les médecins pour en extorquer la promesse qu'ils utiliseront les produits de la société plutôt que ceux de ses concurrents et qu'ils en prescriront plus à des nouveaux types de patients en doses croissantes. Tout servait a augmenter les ventes, ce que nous apprenions au moyen des jeux de rôles dans lesquels certains incarnaient différents types de médecins, variant du revêche aux plus accueillants, tandis qu'en d'autres il fallait franchir la barrière et « conclure une entente ».

Quand j'ai mieux connu la consommation de médicaments, ma première pensée fut : « Diantre ! Il est étonnant qu'il y ait autant de médicaments et qu'on en consomme autant, pour toutes sortes de malaises. Peut-il être vrai qu'ils soient aussi efficaces et qu'il soit justifié d'en consommer aussi massivement ? »

J'ai fait le tour de mon territoire comme vendeur de médicaments, officiellement désigné du vocable de représentant pharmaceutique et j'ai visité les omnipraticiens, les spécialistes et les médecins d'hôpital. Je n'aimais pas ce que je faisais. J'avais reçu une éducation universitaire complète et obtenu de bons résultats, mais je me sentais inférieur quand je discutais avec les médecins qui, parfois, ne me traitaient pas courtoisement, ce que je comprends parfaitement. Ce devait être parfois agaçant d'avoir à passer du temps avec les vendeurs et je me suis souvent demandé pourquoi ils ne le disaient pas. Il y avait tellement de sociétés qu'il était commun pour un omnipraticien de recevoir plus d'une visite par semaine.

Les défis relatifs à mes connaissances étaient minuscules et je compris que ma formation universitaire deviendrait vite dépassée si je ne changeais pas d'emploi rapidement. Cet emploi menaçait aussi ma dignité et mon identité personnelles. Pour être un bon vendeur, il faut se comporter comme un caméléon, adaptant sa personnalité à celle de la personne qu'on a en face de soi. Le risque de jouer tant de rôles différents et de se prétendre d'accord avec des médecins alors que ce n'est pas vrai, est de se perdre soi-même. J'avais lu des travaux de Soren Kierkegaard et je savais que se perdre soi-même était la pire erreur qu'on puisse commettre. Quand on trompe non seulement les médecins mais aussi soi-même, il devient de plus en plus douloureux de se regarder dans le miroir et d'accepter ce qu'on voit. Il est plus facile de vivre avec un mensonge que l'on nous fait que de faire soi-même un mensonge et j'ai été bouleversé quand j'ai vu la pièce d'Arthur Miller de 1949, intitulée *Mort d'un commis voyageur,* des années plus tard dans un théâtre de Londres. Je savais exactement de quoi il s'agissait.

Les médecins écoutaient mon boniment de vente sans poser des questions embarrassantes, mais il arriva à quelques reprises qu'on me dise que j'avais tort. *Astra* avait mis au point un nouveau type de pénicilline, l'azidocilline, à laquelle on avait donné un nom attirant, globacilline, comme si elle avait été efficace contre n'importe quoi. Dans une de nos campagnes publicitaires, on tentait de la vendre pour traiter la sinusite aiguë. Nous informions les médecins d'une étude montrant que le médicament pénétrait la muqueuse des sinus difficiles à rejoindre, où se trouvaient les bactéries, soulignant que cela constituait un avantage sur la pénicilline habituelle. Un otorhinolaryngologiste me dit qu'il était impossible de faire des biopsies et de mesurer la concentration d'un antibiotique dans la muqueuse sans inclure des capillaires dans le prélèvement, dans lesquels la concentration serait plus élevée, de toute façon. J'ai été fort humilié de me faire dire par un spécialiste que j'avais été roulé dans la farine par ma propre société. Les universitaires sont préparés à penser par eux-mêmes, mais je n'avais pas les aptitudes pour le faire en contexte médical.

Un autre argument pour utiliser le nouveau médicament qui était plus coûteux était son effet sur une autre bactérie, l'*hémophilus influenzae,* effet qui était de 5 à 10 fois meilleur que celui de la

pénicilline. Cet argument résultait d'expériences de laboratoire menées dans une boîte de Pétri. Les bonnes questions à poser auraient été :

1. Ces études ont-elles été réalisées par la société et leurs résultats reproduits par des chercheurs indépendants ?

2. Quel est l'effet du traitement de la sinusite aiguë avec la pénicilline ou l'azidocilline par comparaison avec un placebo ? S'il y a un effet, est-il assez grand pour justifier le traitement de routine de la sinusite avec des antibiotiques, compte tenu des effets secondaires indésirables de ces médicaments ?

3. Ce qui est encore plus important: est-ce que l'azidocilline a été comparée avec la pénicilline dans des études randomisées de la sinusite aiguë et est-ce que son effet était meilleur ?

De telles questions auraient rendu manifeste qu'aucune justification rationnelle ne pouvait être mise en avant pour utiliser l'azidocilline. Nous avons quand même réussi à vendre notre médicament à certains médecins, avec nos arguments douteux pendant un certain temps, mais le médicament n'est plus mis en marché.

Après une courte expérience de vendeur de huit mois, je quittai les grands chemins pour devenir gérant de produit avec la responsabilité de préparer la documentation écrite et d'organiser les trois campagnes annuelles de vente en collaboration avec le gérant des ventes. Je ne suis pas fier de rappeler ce que nous faisions. Nous vendions un médicament pour l'asthme, la terbutaline (Bricanyl), et dans une des campagnes nous avons tenté de persuader les médecins que les patients requéraient non seulement un traitement continu avec des pilules mais aussi avec un aérosol. Encore là, nous ne donnions pas aux médecins l'information pertinente qui aurait compris les résultats d'études randomisées du traitement combiné avec le traitement aux pilules et celui à l'aérosol.

Décès causés par l'asthme provoqués par les aérosols contre l'asthme

De nos jours, le traitement régulier avec des aérosols contenant des médicaments comme la terbutaline n'est plus recommandé ; en fait, de tels traitements sont maintenant proscrits dans la plupart des

consignes de pratique pour des motifs de sécurité. L'épidémiologiste Neil Pearce de Nouvelle-Zélande a écrit une histoire très troublante sur les pouvoirs de l'industrie pharmaceutique et de ses mercenaires parmi les médecins, en relation avec l'asthme[6]. Quand les aérosols apparurent sur le marché dans les années 1960, les taux de mortalité par asthme augmentèrent parallèlement aux ventes, puis après que les agences de réglementation eurent mis en garde contre la sur utilisation, les deux baissèrent parallèlement à nouveau. Pearce souhaitait étudier un des médicaments, l'isoprénaline fabriquée par *Riker*, et il reçut des données de la société qui s'attendait à ce que sa recherche montre que la théorie attribuant les morts au médicament était erronée. Toutefois, il confirma la justesse de la théorie et quand il expédia son manuscrit à la société (ce qu'il ne faut jamais faire), on lui dit qu'on le poursuivrait en justice. Son université a promis de mettre son service juridique à contribution s'il lui arrivait d'être poursuivi et il publia son article, ce qui lui valut d'être violemment pris à partie par les spécialistes de l'asthme.

Les médecins ont tendance à se mettre très en colère quand on leur dit qu'ils ont nui à leurs patients, même quand ils sont de bonne foi ce faisant. J'ai écrit un livre entier relatant mes expériences après que j'eus fait la démonstration, en 1999, des effets indésirables du dépistage par la mammographie, lequel transforme abusivement en patientes atteintes du cancer trop de bien-portantes[7].

C'était en 1972. Bien que les découvertes de Pearce aient été soutenues à l'époque, les experts de l'asthme lui ont dit, seize ans plus tard, au moment où il revenait en recherche sur l'asthme, que la théorie avait été trouvée fausse. Personne ne parvint à lui expliquer pourquoi il y eut augmentation puis réduction de la mortalité par asthme au cours des années 1960. Ce malentendu semble avoir été créé et alimenté par l'industrie du doute, c'est-à-dire par l'industrie pharmaceutique commanditant la réalisation de recherches médiocres par ses scientifiques à gages. « Le doute est notre produit » a déjà lancé un dirigeant du tabac[8], et cet écran de fumée semble toujours fonctionner. Il s'agit de soulever une forte rumeur qui atteint la population, qui finit par renverser les résultats corrects de la recherche pour leur préférer la rumeur.

En 1976, survint en Nouvelle-Zélande une nouvelle épidémie

de décès par asthme. Quand des collègues de Pearce suggérèrent qu'elle pourrait s'expliquer par le surtraitement, ils ont fait face aux réactions extrêmement hostiles du *Groupe de travail officiel sur l'asthme,* qui croyait qu'il s'agissait d'un problème de sous-traitement. Il s'agit là d'une position habituelle de l'industrie et, en effet, le principal commanditaire de la recherche sur l'asthme en Nouvelle-Zélande est *Boehringer Ingelheim,* le fabricant du fénotérol (Berotec).

Quand Pearce et ses collaborateurs ont trouvé que la nouvelle épidémie était l'image en miroir de la courbe des ventes du fénotérol, le ciel leur tomba sur la tête. Ils se sont heurtés à de la résistance tous azimuts et ont été sommés de toutes parts qu'une révision de leurs données soit effectuée, et pas seulement par des gens entretenant des relations cordiales avec l'industrie; la société demanda elle aussi d'accéder aux données. Un avocat leur conseilla d'ignorer les menaces de poursuite et de ne pas montrer leur article à la compagnie avant qu'il n'ait été accepté pour publication.

Les pressions continuèrent de monter tant de la part du Conseil de la recherche médicale, qui n'avait pourtant pas commandité l'étude, que de l'université. Ces institutions ne comprenaient pas, ou faisaient semblant de ne pas comprendre, qu'ils n'avaient aucun droit d'entraver la recherche. Il semblait que la seule manière de s'en sortir était de se rendre au sommet, au ministère de la Santé, mais c'est là que les chercheurs ont compris qu'ils arrivaient après *Boehringer Ingelheim.*

Toutes sortes de fausses rumeurs ont circulé, y compris des allégations qu'aucun protocole n'avait été suivi pour effectuer l'étude, bien que le protocole ait été soumis à la Fondation sur l'asthme et au Conseil de la recherche médicale, lequel avait refusé de commanditer l'étude. *Boehringer Ingelheim* a réussi à entraver, presque à empêcher, la publication dans *Lancet,* qui eut des hésitations après avoir accepté l'article pour publication, tellement les pressions étaient intenses. *Lancet* recevait chaque jour des télécopies interminables de la société jusqu'à ce qu'elle se voie contrainte de lui demander de cesser ses envois.

Boehringer Ingelheim avait énormément investi chez les médecins, et ce qui se révéla fructueux. Leur sympathie allait à la

société, se préoccupant de ce qu elle pourrait décider de fermer sa filiale néo-zélandaise plutôt que d'assurer la sécurité de leurs patients. Le ministère de la Santé prit aussi la part de la société, rompant son obligation de protection de la confidentialité en transmettant à la société la copie du manuscrit qu'il avait exigée des chercheurs.

Cela ne pouvait pas aller plus mal. La première étude des chercheurs ne fut pas subventionnée et il en alla de même pour la deuxième, tandis que l'hôpital Dunedin leur refusa l'accès à ses dossiers. Le ministère de la Santé refusait de donner aux chercheurs l'assurance qu'on ne montrerait pas à la société le manuscrit de la deuxième étude et quand les chercheurs refusèrent de le transmettre, le ministère a eu recours à la loi d'accès à l'information pour exiger de l'université qu'elle le lui remette. *Boehringer* donna ensuite les informations des chercheurs à ses amis stipendiés afin qu'ils publient d'autres résultats avant que paraisse le rapport original.

Il s'agit là d'une violation grotesque de toutes les règles fondamentales régissant la pratique de la science, mais en dépit de ses méthodes malhonnêtes, *Boehringer* finit par perdre la bataille. La part de marché du fénotérol est passée de 30 % à moins de 3 % en trois ans et la mortalité par asthme a baissé en même temps, donnant raison à la recherche de Pearce et de ses collaborateurs.

Marketing véreux et recherche

À un certain moment, nous visitions les pneumologues pour leur montrer un film de petites particules blanchâtres qu'on avait placées dans les mucosités des bronches. Le mouvement de ces particules vers la bouche avait été enregistré avec et sans terbutaline et le propos consistait à montrer que les cils bronchiques déplaçaient plus rapidement les particules chez les patients traités. L'idée était de persuader les médecins non seulement d'utiliser le médicament pour l'asthme mais aussi pour le traitement de la bronchite chronique du fumeur. Ces patients toussent beaucoup, ce qui explique pourquoi on supposait qu'une évacuation plus rapide des irritants du poumon pourrait être avantageuse. Mais encore là, une simple question aurait révélé que l'empereur était nu (comme nous l'avions évoqué plus haut!). Il n'existait pas d'étude clinique randomisée

ayant montré que la terbutaline était efficace chez les patients souffrant de bronchite chronique. Même de nos jours, la terbutaline n'est autorisée que pour l'asthme et autre bronchospasme, mais pas pour la bronchite chronique.

Il est illégal de promouvoir un médicament pour des indications qui ne sont pas approuvées, ce que l'on appelle l'emploi hors autorisation de mise en marché ou hors indications. Comme on le verra au prochain chapitre, le marketing illégal est très commun, tout comme il est aussi coutumier pour les sociétés pharmaceutiques de contourner la loi. Il n'est pas illégal de discuter des résultats de la recherche avec les médecins, ce qui nous autorisait à montrer le film sans enfreindre la loi dans la mesure où nous ne suggérions pas aux médecins d'utiliser le médicament pour la bronchite chronique. Quand ils nous le demandaient, nous pouvions dire que nous ne pouvions pas recommander le médicament pour cette indication mais que les résultats étaient intéressants et que les médecins disposaient de toute latitude pour utiliser des médicaments à toute fin qu'ils estimaient raisonnable. Il est absurde que pareilles recommandations indirectes ne soient pas illégales. Selon moi, elles devraient l'être. Il n'existe pas de bon motif pour présenter aux médecins des résultats préliminaires de recherche; pareilles discussions ne sont raisonnables qu'avec des chercheurs universitaires pour le motif de susciter la tenue d'une étude clinique définitive, dans l'espoir que la nouvelle indication sera approuvée par les régulateurs de médicaments.

Nous chevauchions aussi la limite de la loi avec une autre indication, mais avant que j'y arrive, il me faut expliquer ce qu'est la Collaboration Cochrane. Il s'agit d'un organisme à but non lucratif lancé en 1993 par Iain Chalmers à Oxford au Royaume-Uni. Il est fondé sur une frustration, répandue chez les chercheurs et d'autres, provoquée par la qualité médiocre et les préjugés d'une grande partie de la recherche médicale, et la compréhension du besoin de révisions systématiques et rigoureuses des études randomisées capables de montrer d'une manière plus claire les avantages et les désavantages découlant de nos interventions. Une fois organisée, la Collaboration Cochrane a rapidement pris de l'ampleur et elle compte présentement près de 30 000 membres. Ses révisions sont publiées d'une manière électronique dans la Bibliothèque Cochrane

où se trouvent déjà plus de 5 000 révisions qu'on met régulièrement à jour. La moitié de la population de la planète a accès gratuitement à toutes les révisions grâce aux abonnements nationaux habituellement payés par les gouvernements ; l'autre moitié a accès aux résumés.

La toux est très fréquente et il existe un marché gigantesque pour les médicaments antitussifs en vente libre. Une révision systématique par la Collaboration Cochrane des études randomisées montre que pas un seul est efficace[9], ce qui signifie que le marché gigantesque est aussi un gigantesque gaspillage d'argent. Les médicaments comme la terbutaline ne semblent pas non plus bénéfiques[10], mais quelqu'un chez *Astra* eut l'idée de suggérer aux médecins que la terbutaline avait un effet sur la toux, avec la référence à l'étude illustrée dans le film sur la muqueuse respiratoire.

Je ne le croyais pas. Pourquoi un médicament utilisé pour dilater les bronches des patients souffrant d'asthme agirait-il sur une toux qui n'est pas provoquée par un spasme bronchique ? Peu importe les arguties juridiques, je tiens cela pour de la promotion d'utilisation hors indications et il ne se trouvait aucun témoin qui puisse dire à quel point on encourageait directement les médecins à essayer le médicament pour traiter la toux, puisque la plus grande partie des rencontres se déroulaient dans un contexte de face à face auquel n'assistaient que le médecin et le représentant pharmaceutique.

Nous avons aussi fait quelque chose de bien. Nous avons publié un guide illustré à l'intention des patients asthmatiques comprenant huit étapes à propos de l'utilisation de l'aérosol, montrant aussi comment on pouvait estimer le nombre des doses restantes, en immergeant le contenant dans l'eau pour vérifier s'il flottait ou coulait sous la surface.

Pendant mes deux années chez *Astra*, de 1975 à 1977, nous avons lancé un nouveau produit, des pastilles de zinc, lesquelles étaient autorisées pour le traitement des ulcères variqueux et ischémiques et d'une maladie très rare et liée au déficit en zinc, l'acrodermite entéropathique qui entrave l'absorption du zinc. J'ai encore la brochure de vingt pages que j'ai préparée pour le lancement, fondée sur une brochure du même type en suédois.

Il est éclairant de comparer cette brochure avec la révision Cochrane du zinc pour le traitement des ulcères de la jambe[11]. La première étude de la brochure est aussi la plus vaste et elle a été publiée dans un périodique prestigieux, le *Lancet, ce* qui est très attirant pour le marketing. Les résultats étaient impressionnants[12]. Selon la brochure, les ulcères de cinquante-deux patients traités au zinc étaient guéris après trente-deux jours alors qu'il en avait fallu soixante-dix-sept pour les cinquante-deux traités au placebo. Toutefois, l'étude n'était pas fiable. La brochure disait que parce que les résultats des seize premiers patients montraient clairement quel groupe était traité au zinc, il était devenu impossible de la poursuivre en protégeant le double-aveugle. L'étude fut donc exclue de la révision Cochrane parce qu'elle n'était pas randomisée, ce qu'on attend de toute étude comportant le double-aveugle.

La brochure rapportait des effets positifs obtenus dans les études randomisées, mais les auteurs de la Collaboration Cochrane interprétaient autrement les mêmes études. Ces études comprenaient six petites études de qualité médiocre n'ayant trouvé aucune preuve de l'effet bénéfique du zinc. Comme ce fut le cas pour la globacilline, le zinc disparut du marché.

En 1977, on m'a offert un emploi chez *Astra-Syntex,* une nouvelle entreprise en collaboration lancée par *Astra* et *Syntex* de Californie. Ma tâche était de mettre sur pied un département médical, d'assumer la responsabilité des études cliniques et des procédures d'approbation des nouveaux médicaments et de mise au point des indications. J'étais très heureux de quitter le marketing, mais j'avais des inquiétudes au sujet de la recherche menée par l'industrie et je souhaitais m'en aller. J'ai choisi la manière la plus pénible de partir en commençant mes études médicales en 1978 tout en continuant à travailler pour la compagnie. J'ai obtenu mon diplôme six ans plus tard et j'ai quitté la compagnie pour travailler dans différents hôpitaux de Copenhague.

La survie d'*Astra-Syntex* dépendait d'un seul médicament, le naproxène (Naprosyn), un médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) utilisé pour traiter l'arthrite. J'ai effectué plusieurs études avec ce médicament et découvert en cours de route que je n'étais pas immunisé contre l'influence de la compagnie. Il se trouvait plusieurs AINS sur le marché, mais, d'une certaine ma-

nière, on finit par tellement s'habituer à l'idée que son médicament pourrait être meilleur que les autres, qu'on en vient à penser qu'il est en fait meilleur, tout comme s'il s'agissait de son enfant. Une des raisons expliquant que le marketing des médicaments soit si efficace est que les gens qui le vendent sont persuadés de vendre un très bon médicament.

Une illustration éloquente de ma naïveté survint lorsque je demandai aux responsables du siège social pour l'Europe, situé à Londres, pourquoi on ne réaliserait pas une étude comparant le naproxène à un analgésique simple comme le paracétamol par exemple, pour les blessures survenant dans les sports. Le directeur médical m'expliqua aimablement que la compagnie n'était pas intéressée par ce type d'étude sans jamais me dire pourquoi, bien que j'aie posé la question plus d'une fois. Le motif était évidemment qu'une telle étude pourrait montrer qu'un analgésique bien moins coûteux était aussi efficace, à quoi il convient d'ajouter qu'on savait déjà que le paracétamol était beaucoup moins dangereux que le naproxène. Pour inciter les gens à préférer le naproxène au paracétamol, il devenait nécessaire de donner aux médecins l'impression, sans disposer de données pour la soutenir, que le naproxène était plus efficace.

On y parvenait en recourant à des arguments théoriques. Cela est un instrument très puissant de marketing, bien que les arguments soient rarement inattaquables. Dans les manuels de pharmacologie, le naproxène est décrit comme doté de propriétés anti-inflammatoires et le discours de vente ressemble à ceci: « Quand on se blesse en pratiquant un sport, une lésion des tissus s'ensuit et entraîne de l'inflammation et de l'œdème. Il importe donc de réduire l'inflammation pour accélérer la récupération. »

Il est très facile de persuader les médecins de se laisser leurrer par le chant ; on les rémunère en effet pour écouter et ils effectuent ensuite des choix qui se révèlent mauvais (voir le chapitre 8). Comme je l'expliquerai d'une manière plus détaillée sous peu, les AINS sont des médicaments dangereux et plusieurs milliers de personnes meurent chaque année des suites d'ulcères d'estomac qui saignent et de crises cardiaques pour m'en tenir aux deux pires effets. Mais le marketing fait tout ce qui est nécessaire. Il y a quelques années, la télévision danoise a fait état de l'utilisation très

répandue des AINS dans les clubs de soccer professionnels pour toutes sortes de douleurs. Le fait que ces médicaments soient ordonnancés ne constituait pas un obstacle parce que les médecins du sport fournissaient de grandes quantités de ces médicaments, laissant les sportifs en consommer autant qu'ils le voulaient, sans jamais poser de question. Cela provoqua un scandale, mais comme c'est l'habitude avec les scandales, il s'évanouit rapidement et je suppose qu'on est revenu aux vieilles habitudes.

Vers 1980, je fus approché par un rhumatologue qui s'occupait de l'équipe nationale de soccer du Danemark. Il voulait savoir si le naproxène était meilleur que l'aspirine pour les blessures sportives. L'aspirine est aussi un AINS − le plus ancien et très peu coûteux − mais on l'utilise souvent à petites doses, insuffisantes pour produire des effets anti-inflammatoires, tout juste des effets analgésiques. Nous avons fait l'étude, utilisant de l'aspirine à petites doses en dépit des inquiétudes de mes supérieurs à Londres et, tout comme ils l'avaient prédit, il n'existait pas de différences significatives entre les deux médicaments. Toutefois, nos résultats ont été analysés par notre département de statistiques en Suède, qui entreprit une fouille méticuleuse et finit par trouver un élément pouvant atténuer les craintes de la compagnie, soit que le naproxène n'était pas meilleur que l'aspirine. Selon le résumé de l'article[13] :

> « Les blessures récentes étaient surreprésentées dans le groupe traité à l'acide acétylsalicylique ($p<0.01$) et quand on analysait l'ensemble de tous les patients (c'est-à-dire des deux groupes de traitement) un résultat significatif de meilleur traitement ressortait quand l'intervalle entre le traumatisme et le début du traitement était plus court. Cela pourrait avoir influencé les résultats de l'étude. »

Oh là, là ! J'ai collaboré à cela en tant qu'auteur. En principe, il n'y a rien de mal à exprimer des réserves dans un résumé, mais qu'on imagine ce qui serait survenu si le naproxène avait fait bien mieux que l'aspirine et qu'il se fût trouvé plus de blessures récentes dans le groupe utilisant le naproxène. Est-ce que cette réserve s'appliquant aux bonnes nouvelles pour la compagnie aurait été exprimée dans le résumé ? Bien sûr que non et je doute qu'on en eût même parlé dans le corps de l'article.

Nous avons d'abord proposé l'article au *British Journal of Sports Medicine.* Le rédacteur en chef connaissait bien les priorités commerciales au sein de l'industrie; il nous dit être surpris que nous proposions une étude de *Syntex* alors que notre travail contredisait des prétentions de la compagnie selon lesquelles le naproxène soit plus efficace que l'aspirine et le paracétamol. Nous étions ébahis qu'un rédacteur en chef prenne aussi ouvertement le parti des intérêts commerciaux d'une société et son intervention suivante déclencha nos rires. Il souligna que 18 patients avaient reçu de l'aspirine au cours des trois premiers jours suivant une blessure par comparaison à deux jours pour le naproxène. Il suggéra alors que la comparaison serait plus juste si nous traitions un autre groupe de patients comptant au moins 16 personnes traitées avec du naproxène pendant les trois premiers jours suivant une blessure. Si nous étions disposés à faire cela, il envisagerait sérieusement la publication de notre article. Seigneur ! Comment pouvait-il imaginer qu'on puisse introduire 16 autres patients traités avec un seul des deux médicaments étudiés dans une étude randomisée en double-aveugle ? C'est une démarche impossible ! Nous avons fini par enterrer cette étude, bien que ce ne fût pas notre intention, en faisant paraître ses résultats dans un périodique peu connu qui disparut cinq ans plus tard[13].

Je me suis toujours demandé comment il pouvait être possible d'affirmer que les AINS ont des effets anti-inflammatoires, à moins que ce ne soit une ruse de marketing. Quand un médicament a un effet analgésique, il provoque une mobilisation plus rapidement, ce qui réduit l'enflure. Comment donc pourrait-on postuler qu'il y aurait aussi un effet anti-inflammatoire distinct ? Les AINS avaient des effets chez les rats traités de manière à leur faire enfler les pattes et à les rendre sensibles, mais qu'est-ce que cela prouvait ? J'ai souvent posé le problème à des rhumatologues et n'ai jamais reçu de réponse satisfaisante.

Toutefois, un jour, je fus approché par un groupe de chirurgiens orthopédistes qui souhaitaient étudier les effets du naproxène sur les entorses de la cheville. J'ai sauté sur l'occasion pour étudier aussi l'effet sur l'enflure qu'on a mesurée en immergeant le pied dans l'eau et en comparant son volume avec celui de l'autre pied. C'était une étude très intéressante. Nous avons randomisé 173 patients à deux reprises : avec ou sans béquilles (mobilisation) et

traités au naproxène ou recevant un placebo. Cette construction factorielle de l'étude est bien peu utilisée en dépit de sa commodité et permet de répondre à deux questions sans requérir plus de patients que lorsqu'on ne répond qu'à une seule question. Les résultats nous ont surpris[14]. Les patients récupéraient plus rapidement quand on les mobilisait, ce qui réduisait aussi l'enflure alors que le naproxène n'avait pas d'effet sur l'enflure. Nos patrons suédois plutôt portés sur le marketing entravèrent encore notre recherche et l'on ne trouve aucune donnée numérique pour aucun de ces résultats dans l'article publié. Par contre, j'avais conservé le rapport interne détaillé de l'étude démontrant que la mobilisation était spectaculaire. À la première visite de suivi après 2 à 4 jours, 30 des 68 patients avaient récupéré par comparaison à 10 de 63 patients utilisant des béquilles et la différence de volume entre les deux pieds n'était que de 28 ml quand les patients étaient mobilisés par comparaison à 71 ml quand on utilisait des béquilles.

C'était une excellente étude porteuse de répercussions sur la pratique. Des années plus tard, m'étant infligé une sérieuse entorse de la cheville, je me ramenai en douleur à une réunion du comité conseil du *British Medical Journal* (BMJ) à Londres en me déplaçant avec d'énormes difficultés. Un des autres membres du comité me demanda pourquoi je n'utilisais pas des béquilles et je lui ai répondu que j'avais démontré dans une étude que les patients récupèrent plus rapidement quand ils n'y recourent pas. Notre étude lui inspira l'idée de faire une révision systématique du repos au lit pour toutes les maladies et il identifia 39 études (5777 patients) portant sur 15 situations différentes[15]. Il a trouvé qu'il est nuisible d'immobiliser les gens au lit ; il n'a pas trouvé un seul cas qui s'améliore alors que plusieurs se sont aggravés.

Nous avons proposé notre étude à la revue *Acta Orthopaedica,* un modeste périodique nordique, mais les rédacteurs n'ont pas compris son importance et l'ont refusée. Nous l'avions aussi proposée au BMJ, mais mes cochercheurs voulaient maintenant le faire paraître au plus tôt. Je ne parvins pas à les persuader que l'article était trop important pour paraître en danois seulement, mais c'est pourtant ce qu'il arriva après avoir traduit l'article. En effet, plusieurs années plus tard, un chercheur travaillant à une révision systématique du traitement des blessures des tissus mous me dit que

notre étude n'était pas seulement la plus vaste mais aussi la meilleure et il me demanda de traduire notre article du danois à l'anglais!

En 1990, je soutins ma thèse de doctorat, intitulée *Biais dans les études à double insu*[16], laquelle était composée de six articles. J'avais analysé en profondeur 244 rapports d'études qui avaient comparé un AINS à un autre. C'était la première fois qu'une classe entière de médicaments était étudiée en profondeur et j'ai découvert une quantité accablante de biais favorisant le médicament du commanditaire par rapport au médicament de comparaison. Les rapports des études se révélaient si peu fiables qu'il aurait fallu les considérer comme des publicités de médicaments et non comme des publications scientifiques.

J'avais aussi rassemblé des études comparant un AINS avec un placebo que j'avais utilisées pour vérifier s'il existait un effet anti-inflammatoire des AINS. Dans certaines études, les chercheurs avaient utilisé des bijoux, soit des bagues, pour mesurer si les médicaments agissaient sur les articulations enflées des doigts de patients souffrant d'arthrite rhumatoïde. Ils n'avaient pas d'effet[17]. J'ai alors cru que l'idée d'un effet anti-inflammatoire des AINS était un canular, comme tant d'autres mythes liés aux médicaments et qui ont été inventés par l'industrie pharmaceutique et mis en marché par la suite.

Il est très regrettable que les compagnies pharmaceutiques définissent pour nous la manière avec laquelle on doit concevoir les médicaments, parce que leurs manipulations sont si colossales. À titre d'exemple, il est courant de parler de médicaments de deuxième sinon de troisième génération, comme les antipsychotiques de deuxième génération. Cela donne l'impression que ces médicaments sont meilleurs que les anciens, ce qui est rarement confirmé par des chercheurs indépendants et financés par le public, quand ils les comparent dans de grandes études randomisées.

Tout comme *Astra*, *Astra-Syntex* s'adonna elle aussi au marketing incompatible avec l'éthique. La dose normalisée de naproxène était de 500 mg par jour, mais on demandait aux vendeurs de persuader les médecins d'en utiliser 1000 mg, à l'aide d'études doses-réponses rédigées par la compagnie. J'ai révisé de

telles études pour ma thèse[18] et elles étaient terriblement erronées. Dans les études sur le naproxène, les patients recevaient un placebo et deux ou trois doses différentes de naproxène dans un devis d'étude croisée où tous les patients expérimentaient chaque traitement selon un enchaînement aléatoire. Les doses variaient entre 250 mg et 1 500 mg par jour. Plusieurs des résultats n'étaient pas mentionnés et c'est avec un euphémisme tout britannique que je qualifiai les méthodes statistiques de « plutôt inhabituelles[18] ».

Aucun des articles ne contenait quelque graphique qui aurait pu démontrer aux lecteurs ce qu'il y avait à gagner en recourant à une plus grande dose. On prétendait plutôt qu'il existât une relation linéaire significative entre la dose et l'effet, ce qui transmettait aux lecteurs le message selon lequel, en doublant la dose, on doublait l'effet. Cela frise bien l'escroquerie. J'ai présenté neuf courbes doses-réponse dans ma révision des AINS. Un exemple est illustré dans la figure 2.1. Il n'y a strictement rien à gagner par le recours à de plus fortes doses. La différence entre 250 mg et 1500 mg de naproxène est un facteur de six en termes d'argent, mais de seulement 1,0 cm sur une échelle de la douleur en mesurant 10, alors que la plus petite différence de douleur que les patients peuvent percevoir est d'environ 1,3 cm[19]. Cela signifie que la différence de 1,0 cm est en fait imperceptible pour le patient. Le plus petit effet cliniquement pertinent, c'est-à-dire l'effet qui pourrait justifier qu'on prenne le médicament ou qu'on en augmente la dose, est plus petit que ce que le patient peut percevoir. En contrepartie, les mauvais effets augmentent d'une manière linéaire, ce qui signifie que doubler la dose entraîne le double des mauvais effets[20]. Comme certains de ces effets sont très graves, soit un ulcère hémorragique ou un décès, par exemple, ces médicaments devraient être utilisés à la plus petite dose possible.

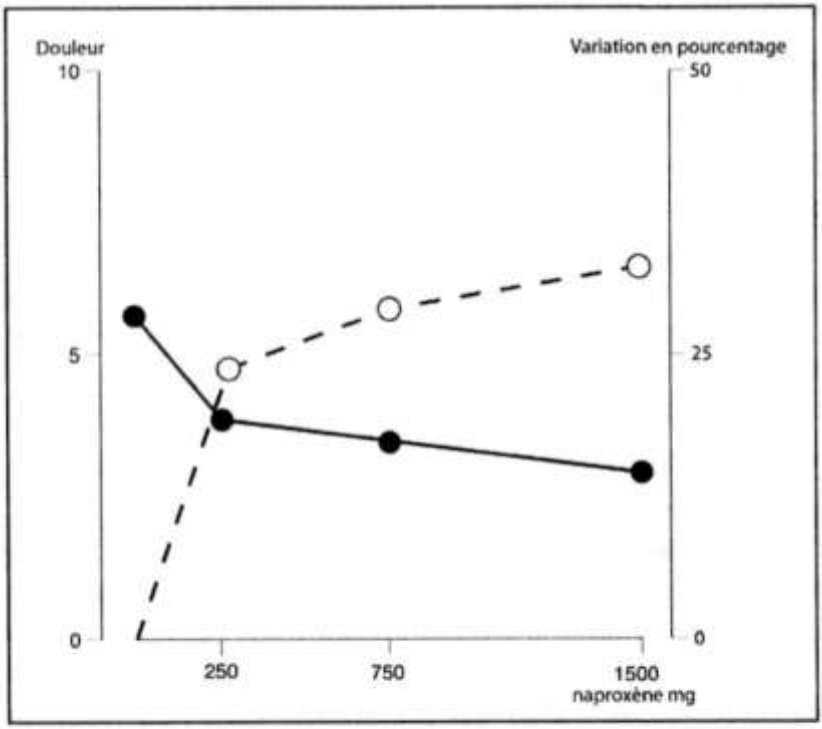


FIGURE 2.1 Courbe dose-réponse pour le naproxène. L'effet sur la douleur est montré avec des points noirs (10 étant la plus forte douleur possible) et l'amélioration moyenne pour tous les résultats signalés est représentée par les points évidés.

Pareilles manipulations des connaissances n'ont pour but que d'augmenter les ventes. Peu nombreux sont les médecins capables de faire une lecture critique des rapports de recherche et il se pourrait qu'ils aient oublié une partie des notions apprises en pharmacologie clinique. Les courbes doses-réponse des médicaments ont presque toujours la forme d'une hyperbole et les doses habituelles ont tendance à être élevées, correspondant au sommet de la courbe où l'effet s'atténue et plafonne (voir la figure 2.1).

Le marketing du naproxène est un exemple non équivoque du fait que les sociétés pharmaceutiques font passer les profits avant les patients et ne se préoccupent guère que leurs actions puissent

augmenter les décès. La pire compagnie n'était pas *Astra-Syntex* cependant ; c'était Pfizer. Les autres compagnies étaient généralement d'accord sur le fait que le marketing de Pfizer était particulièrement agressif et sans pitié[71]. L'AINS de Pfizer, le piroxicam (Feldene) était aussi colporté à très haute dose[18]. Le piroxicam a une demi-vie de longue durée, ce qui nous incitait à penser qu'il n'était pas correct de l'utiliser chez les personnes âgées, dont les fonctions d'élimination sont ralenties, ce qui peut donner lieu à des accumulations du médicament et à une augmentation de sa toxicité.

Le marketing de Pfizer réussissait très bien tout en étant complètement mensonger, en prétendant que le piroxicam était plus efficace que l'aspirine et avait un taux moins élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux que plusieurs autres AINS[22]. La vérité était contraire; le piroxicam entraînait plus de réactions mortelles et plus d'effets gastro-intestinaux mortels que les autres médicaments. Nonobstant cela, les régulateurs américains et britanniques ont protégé Pfizer plutôt qu'assuré la protection des patients tandis que Pfizer a tenté de dissuader les rédacteurs du BMJ de publier un article concluant que le piroxicam provoquait une haute incidence de maladie ulcéreuse grave[23]. Pfizer contesta des faits indéniables comme celui que des concentrations sanguines d'AINS plus élevées augmentent les risques de mauvais effets et tenta de s'en sortir en déclarant que la toxicité gastro-intestinale résultait d'une irritation locale de l'estomac plutôt que d'un effet systémique, ce qui est une affirmation ridicule. Même si cela avait été exact, les torts infligés aux patients seraient restés les mêmes. Cela en dit long sur le résultat des façons de faire, qu elles soient bonnes ou mauvaises, puisque Pfizer est devenue la plus grosse société pharmaceutique du monde.

Une autre compagnie, Eli Lilly, a continué elle aussi le marketing agressif de son AINS, le benoxaprofène (Opren ou Oraflex), imperturbable devant les effets terrifiants quelle savait que son produit causait[22]. La compagnie claironnait que, sur la foi d'expériences en laboratoire, son médicament était différent des autres AINS en agissant sur le processus de la maladie, ce qui n'était pas vrai. Lilly avait observé une série de 39 patients qui avaient souffert d'une aggravation de leurs lésions articulaires, mais la compagnie avait conclu exactement le contraire.

Lilly a ignoré ou rendu insignifiants les effets indésirables infligés et a négligé d'informer les autorités des cas d'insuffisance hépatique et des décès, ce qu'un jugement de cour rendu par la suite a décrit comme une « pratique commune dans l'industrie[24,25] ». Lilly a fait paraître dans le BMJ un article prétendant qu'aucun cas de jaunisse ni de décès n'avait été rapporté, ce qui était un mensonge[22]. En outre, le bénoxaprofène provoque d'autres effets horribles comme la photosensibilisation chez 10% des patients et le décollement des ongles de leur lit chez 10% également mais on autorisa sa mise en marché quand même, en dépit d'études animales insuffisantes en toxicologie, et en contrevenant aux propres règles de l'Administration des aliments et des médicaments (FDA). Quand des chercheurs indépendants ont trouvé que le benoxaprofène s'accumulait chez les personnes âgées, Lilly tenta d'empêcher la publication et comme d'habitude, la réaction des régulateurs britanniques n'a pas été à la hauteur du problème qu'on permit à Lilly de minimiser. Ces fautes par omission allaient se révéler fatales pour certaines personnes âgées et l'on retira le médicament du marché, après deux courtes années.

Je doute qu'il se trouve un seul régulateur capable de convaincre les patients que c'était une bonne idée d'autoriser un médicament qui fait gravement du tort à un patient sur cinq alors qu'il se trouvait déjà sur le marché plusieurs autres AINS moins dangereux.

La FDA a contrevenu à ses propres règles pour plusieurs autres AINS qui ont, par exemple, montré un pouvoir cancérogène troublant chez l'animal et qui n'auraient pas dû être autorisés pour ce motif, ou des médicaments dont les études chez l'animal étaient insuffisantes sinon frauduleuses, puisque plusieurs des rats évoqués n'avaient jamais existé. La FDA s'est même employée à minimiser des découvertes statistiques très significatives de résultats relatifs à deux espèces de rongeurs en les qualifiant de marginaux ou de bénins alors que les effets étaient malins[22].

Le domaine des AINS est une histoire d'horreur remplie de prétentions extravagantes, de contournements des règles, d'inaction régulatrice, et de complaisance pour ce que souhaite l'industrie, même quand les déclarations émanant des scientifiques de l'industrie sont illogiques sinon carrément fausses[22]. Plusieurs mé-

dicaments qui avaient eu droit à ce traitement de faveur de la FDA ont fini par être retirés du marché en raison de leur toxicité, en dépit de prétentions contraires comme: « Excellente tolérance gastro-intestinale » *;* (bénoxaprofène) ; « Tolérance supérieure » (indoprofène) ; « Sécurité gastro-intestinale éprouvée » (rofecoxib); « S'attaque à la douleur, non au patient » (ketorolac) et « Le plus petit profil possible d'effets secondaires » (tolmetin)[24]. Pure foutaise, puisque le plus petit profil possible d'effets secondaires ne peut survenir que lorsqu'on ne prend aucun médicament. Parmi les autres médicaments retirés du marché, on trouve le zomépirac, le suprofène, et le valdecoxib[22,26].

L'histoire des AINS montre que les régulateurs de médicaments sont systématiquement enclins à accorder le bénéfice du doute scientifique aux fabricants de médicaments plutôt qu'aux patients et aussi que les régulateurs sont devenus encore plus complaisants dans les années 1980[22]. Comme je le montrerai dans des chapitres ultérieurs, que j'illustrerai avec de nouveaux AINS et d'autres médicaments, le déclin de la sécurité des médicaments s'est poursuivi.

3. LE CRIME ORGANISÉ, MODÈLE D'AFFAIRES DES GROSSES COMPAGNIES PHARMACEUTIQUES

Les compagnies pharmaceutiques ne parlent jamais des bienfaits ni des dangers de leurs médicaments, mais plutôt de leur efficacité et de leur innocuité. Les mots créent ce qu'ils décrivent, et la sémantique privilégiée est séduisante. Cela porte à croire que ce ne peut être que bénéfique de prendre des médicaments, parce qu'ils sont à la fois efficaces et sans danger. Les patients et les médecins font aussi habituellement confiance à l'efficacité et à l'innocuité des médicaments pour une autre raison, en pensant qu'ils ont été soigneusement examinés par les agences de réglementation des médicaments, à l'aide des critères les plus exigeants, avant d'être autorisés à la mise en marché.

Cela se passe en fait à l'inverse. Si on les compare à l'eau et à la nourriture, qui sont non seulement inoffensives mais constituent des biens dont on a besoin pour survivre, les médicaments ne sont habituellement ni efficaces ni sécuritaires. Paracelse a déclaré il y a 500 ans que tous les médicaments sont des poisons et que seule la dose différencie un poison d'un remède. Les médicaments font toujours des dégâts. Si ce n'était pas le cas, ils seraient inertes et donc incapables d'apporter un bienfait quelconque. Il est donc essentiel de déterminer la dose qui cause plus de bien que de mal à la plupart des patients pour tous les médicaments. Même lorsqu'on y parvient, la plupart des patients ne tireront aucun avantage des médicaments qu'ils prennent (voir le chapitre 4).

Bien qu'il soit assez évident que les médicaments peuvent tuer, c'est une réalité souvent escamotée, aussi bien par les patients que les médecins. Les gens font tellement confiance à leurs médicaments que le médecin canadien Sir William Osler (1849-1919) a écrit que « le désir de prendre un médicament est peut-être ce qui

distingue le plus les hommes des animaux[1] ». La toxine botulinique, une neurotoxine sécrétée par la bactérie *Clostridium botulinum*, constitue un exemple particulièrement étonnant. C'est l'un des plus violents poisons du monde naturel, une dose aussi petite que 50 ng a tué la moitié des singes d'une étude de toxicité (ce qui signifie qu'on peut tuer 10 millions de singes avec 1 gramme de cette substance). Je me demande bien qui avait besoin de cette information au point de tuer nos proches parents du règne animal pour l'obtenir. À quoi sert cet incroyable médicament meurtrier ? À traiter les rides entre les sourcils ! Celles-ci apparaissent avec l'âge, mais il faut faire attention de ne pas être trop vieux ni d'avoir trop de tremblements au moment d'injecter la toxine, car elle peut être absorbée par les muqueuses des yeux, ce qui aurait pour effet de causer la mort. L'encart contenu dans l'emballage avertit d'ailleurs que des décès sont survenus. Est-ce que cela vaut vraiment la peine de courir le risque de mourir, aussi petit soit-il, seulement parce qu'on a des rides ? D'autres questions sont soulevées : « Le médicament peut-il être utilisé à des fins suicidaires ou meurtrières ? Pourquoi a-t-il été approuvé ? »

Le fait que les médicaments soient dangereux et devraient être utilisés avec précaution signifie que les normes d'éthique des ceux qui s'occupent de la recherche et de la commercialisation pharmaceutiques devraient être très élevées. Je me suis entretenu avec plusieurs acteurs de l'industrie pharmaceutique pour découvrir ce que les compagnies pensent d'elles-mêmes, et les réponses varient de très positives, en provenance de ceux qui étaient fiers des études cliniques qu'ils avaient effectuées, à très négatives. Il est peut-être plus intéressant d'observer l'impression que les compagnies pharmaceutiques veulent projeter sur le public, et de comparer cela avec ce qu'elles font réellement. La *Pharmaceutical Research and Manufacturées of America (PhRMA)* prétend que ses membres sont « engagés à obéir aux normes d'éthique les plus rigoureuses, ainsi qu'à toutes les exigences légales[2] ». Son propre Code sur les interactions avec les professionnels de la santé (*Code on Interactions with Healthcare Professionals*) déclare[3]:

> Notre mission d'aider les patients repose essentiellement sur des relations éthiques avec les professionnels de la santé Une part importante du succès de cette mission consiste à

s'assurer que les professionnels de la santé puissent compter sur les informations les plus récentes et les plus valides disponibles à propos des médicaments d'ordonnance.

Allons-y d'une autre citation. On trouve le texte suivant sous la rubrique OBJECTIF ENGAGEMENT HONNÊTETÉ : « Notre objectif est d'être le producteur de biens de consommation le plus populaire, respecté et socialement responsable au monde[4]. » Comme on le verra sous peu, les actions de l'industrie pharmaceutique ont très peu à voir avec l'honnêteté, le respect, et la responsabilité sociale. Comment peuvent-ils donc écrire tout cela à propos d'eux-mêmes ? En fait, ce n'est pas eux qui ont dit cela. Ils auraient pu, mais la citation provient d'une publicité de *Philip Morris* dans un journal où l'on peut admirer le portrait d'une jeune femme souriante dont la beauté ne tardera certes pas à se faner si elle fume.

Je dis cela pour illustrer le fait que même l'industrie la plus meurtrière de la planète ne peut résister à la tentation de répandre des bobards tout en augmentant la consommation totale de tabac grâce à une commercialisation ciblée directement sur les adolescents des pays en développement qui n'ont pas encore commencé à fumer. Cette commercialisation fait plus que compenser le déclin du tabagisme dans les pays développés. En quoi est-ce socialement responsable de tuer délibérément tous les ans des millions de gens qui n'avaient pas besoin du produit au départ ? Ceux qui ont essayé de fumer une cigarette savent de quoi je parle. À 15 ans, j'ai réussi à fumer la moitié d'une cigarette avant de devenir tellement étourdi que j'ai vomi, pour ensuite quitter l'école et aller directement au lit, aussi pâle que mes draps. Ma mère s'est demandée quelle terrible maladie m'avait frappé aussi durement, et elle me confia plus tard avoir trouvé la moitié d'une cigarette dans ma poche de chemise.

L'écart entre ce que proclame l'industrie pharmaceutique sur « les normes d'éthique les plus rigoureuses », « le respect de toutes les exigences légales et « les informations les plus valides sur les médicaments d'ordonnance » et la réalité de la conduite des grandes pharmaceutiques est aussi très important. L'image que les principaux dirigeants ont d'eux-mêmes − ou encore l'impression qu'ils tentent de donner à propos de leurs activités − n'est même pas partagée par leurs propres employés. Un sondage interne de 2001 ef-

fectué auprès des employés de Pfizer, dont la consultation n'est pas accessible au public, montrait que 30 % environ n'étaient pas d'accord avec l'énoncé « La haute direction fait preuve d'un comportement éthique et honnête[5]. »

En 2012, la compagnie Pfizer a accepté de payer 60 millions de dollars aux États-Unis pour régler à l'amiable une enquête fédérale sur une affaire de pots-de-vin à l'étranger. Pfizer était accusée d'avoir corrompu non seulement des médecins, mais aussi des administrateurs et des législateurs dans plusieurs pays d'Europe et d'Asie[6]. Les enquêteurs ont affirmé que des divisions de Pfizer avaient tenté de cacher les pots-de-vin en décrivant les paiements comme des dépenses légitimes dans la comptabilité ; de la formation, des frais de transport ou de divertissement, par exemple. D'après les documents du procès, la compagnie a effectué des virements mensuels pour ce qu'elle a décrit comme « des services de consultant » à un médecin en Croatie qui a contribué à décider quels médicaments le gouvernement autoriserait pour la vente et le remboursement. Pfizer n'a pas nié ni admis les allégations, ce qui est routinier lorsque les compagnies pharmaceutiques règlent à l'amiable des accusations de fraude.

Le plus gros revendeur de stupéfiants, hoffman-laroche

Les 10 plus grandes compagnies pharmaceutiques[7] sont toutes signataires du code US PhRMA, à l'exception de Hoffman-La Roche, de Suisse[3], qui était le plus important fraudeur corporatif au monde dans les années 1990 selon un classement de 1999 répertoriant toutes les industries, y compris les banques et l'industrie pétrolière[8]. Des hauts dirigeants de Roche Gogo d'Hoffmann-La Roche) menaient un cartel qui, d'après la division antitrust du ministère de la Justice des États-Unis, était le complot criminel antitrust le plus envahissant et le plus néfaste jamais découvert[9]. Des membres de la haute direction de certaines des plus grandes compagnies pharmaceutiques du monde, d'Europe et d'Asie surtout, se rencontraient secrètement dans des suites de grands hôtels et lors de conférences. Travaillant de concert dans une coalition effrontément appelée *Vitamins Inc.*, ils se sont partagé les marchés mondiaux en orchestrant soigneusement des augmentations de prix, escroquant du coup certaines des plus grandes compagnies d'alimentation au

monde. À elle seule, Roche a eu des revenus de 3,3 milliards de dollars aux États-Unis pour la durée du complot et, pendant ce temps, les conspirateurs ont graduellement augmenté le prix des vitamines brutes de façon subtile pour ne pas attirer l'attention; ils ont aussi truqué le processus des appels d'offres[9].

Le ministère de la justice a accusé Kuno Sommer, ancien directeur du marketing mondial de la division vitamines et produits de chimie fine de Hoffman-La Roche, d'avoir participé au cartel des vitamines et d'avoir menti aux enquêteurs du ministère en 1997 pour tenter de cacher le complot[10]. Sommer a plaidé coupable et écopé d'une peine de quatre mois de prison. Suivant l'effondrement du complot, ceux qui étaient impliqués ont accepté de payer presque 1 milliard de dollars pour régler les accusations *antitrust* fédérales, et presque tous les gros fabricants de vitamines du monde étaient à un cheveu d'accepter de payer une somme additionnelle de 1 milliard de dollars. Roche accepta de payer 500 millions de dollars, l'équivalent d'un an environ du revenu de ses ventes de vitamines aux États-Unis, et deux directeurs ont reçu des sentences de prison de quelques mois. Du côté de l'Europe, la Commission européenne imposa des amendes à quelques-unes des plus grandes compagnies pharmaceutiques du monde, incluant Roche, pour la somme record de 523 millions de livres sterling en 2001[11]. Il est surprenant que le cartel ait existé aussi longtemps étant donné qu'un initié de Roche avait déjà sonné l'alarme en 1973, ce dont avait pris acte la Commission européenne (voir le chapitre 19).

Entre les deux guerres mondiales, Roche a fourni de la morphine au monde interlope. D'autres compagnies pharmaceutiques du Royaume-Uni, d'Allemagne, du Japon, de la Suisse, et des États-Unis ont aussi participé au commerce de l'opium, de la morphine, et de l'héroïne[12,14]. Le PDG de Roche aux États-Unis, Elmer Bobst, a eu beaucoup de mal à persuader ses supérieurs de Bâle de mettre un terme à leurs pratiques d'affaires contraires à l'éthique[13]. Roche a continué à envoyer des stupéfiants aux États-Unis à l'insu de Bobst, mais ce dernier mit la main sur un télégramme énigmatique au cours d'une visite au siège social, qui ne laissait aucun doute sur le fait que cela provenait de criminels américains. Il était question d'une cargaison de bicarbonate de soude, qu'on utilise pour faire des gâteaux !

Roche accepta d'interrompre le trafic quand Bobst a rapporté que le gouvernement des États-Unis avait menacé d'interdire à la société de faire des affaires aux États-Unis si elle ne cessait pas ces activités. Toutefois, Roche ne tarda pas à s'y remettre, encore une fois sans en aviser Bobst. Dans son livre[13], Bobst mentionne que l'homme derrière tout cela n'était pas fondamentalement un homme immoral, mais complètement amoral en affaires. Bobst ne comprenait pas comment il était possible d'avoir deux normes d'éthique, une pour la vie privée et l'autre pour les affaires. Il a aussi décrit comment Roche esquivait les impôts suisses grâce à une compagnie établie dans un paradis fiscal, le Lichtenstein.

Vendre des médicaments dont les gens n'ont pas besoin constitue une pratique très lucrative, surtout quand les médicaments affectent des fonctions cérébrales. Roche a poussé le Valium (diazépam) jusqu'à ce qu'il devienne le médicament le plus vendu au monde, quoique plusieurs indications pour son utilisation eussent été très douteuses, et que son prix de gros était vingt-cinq fois plus élevé que le prix de l'or[12]. Au début des années 1970, Roche a été mise à l'amende par des officiels antitrust en Europe pour s'être adonnée à un comportement anticoncurrentiel dans la vente du Valium et d'un autre tranquillisant parmi les meilleurs vendeurs, le Librium (chlordiazépoxide)[9].

Il aura fallu 27 ans après que le premier rapport à propos de la dépendance ait été publié avant que les autorités chargées de réglementer les médicaments reconnaissent catégoriquement que les tranquillisants créent une forte dépendance[15], au même titre que l'héroïne et d'autres stupéfiants. Quand on tente de comprendre ce que l'industrie pharmaceutique fait à la population, je crois que le fait que certaines des drogues qui affectent le cerveau soient légales et d'autres illégales n'a aucune pertinence dans une perspective relevant de l'éthique. En outre, la distinction n'a aucune importance si l'on considère que l'industrie pharmaceutique ne se préoccupe pas vraiment de savoir si ses gestes sont légaux ou pas, comme l'illustre leur utilisation envahissante du marketing illégal. De plus, ce qui est légal ou pas peut varier en fonction des pays, des modes et des croyances de l'époque. Par exemple, les stupéfiants n'ont pas toujours été illégaux, et bien qu'il soit illégal de vendre du hachich dans la plupart des pays, il est légal d'en fumer aux Pays-Bas. Il est

vendu dans des soi-disant cafés, un drôle de nom qui m'a déjà induit en erreur. Les petits déjeuners servis dans les hôtels sont trop dispendieux quand on pense aux quelques aliments que la plupart d'entre nous mangeons le matin. J'ai alors décidé d'aller dans un café un beau matin à Amsterdam. Le propriétaire a bien rigolé quand je lui ai demandé un café, étant donné qu'il n'en avait pas. Peu de temps après, trois ravissantes filles du Moyen-Orient sont entrées dans le café et m'ont affirmé que le Libanais Noir était le meilleur et que c'était d'ailleurs cela quelles s'apprêtaient à fumer.

Un autre exemple d'incohérence légale en ce qui a trait aux substances qui affectent le cerveau: il est illégal de produire son propre brandy mais légal d'en acheter au magasin.

Peu importe le statut légal des substances psychoactives, il y a des médicaments à vendre dans les deux cas. Après avoir examiné l'industrie pharmaceutique en détail, John Braithwaite a publié ses observations dans un livre intitulé *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. Dans son ouvrage, on peut lire ceci[12]:

> Les gens qui ont une dépendance à des drogues illicites comme l'héroïne sont perçus comme faisant partie des parias les plus crapuleux de la civilisation moderne. Par comparaison, on a tendance à considérer les colporteurs de médicaments licites comme autant de fournisseurs d'un bien social, motivés par l'altruisme.

Le temple de la honte pour les grandes pharmaceutiques

Le *BMJ* paraît une fois par semaine, et la plupart des numéros décrivent un ou des scandales reliés à l'industrie pharmaceutique dans la section Nouvelles, ou ailleurs. Le *New York Times* publie aussi plusieurs articles à propos des incartades de l'industrie pharmaceutique, et la plupart des documents que j'ai amassés au cours des années proviennent de ces deux sources très respectées. Ces dernières années, plusieurs articles et livres ont décrit des cas de fautes professionnelles graves commises par les grandes sociétés pharmaceutiques sur le plan de la recherche, ainsi que des exemples de marketing frauduleux[2,5,6,16 22], mais bien que la preuve soit accablante, la réaction typique de l'industrie pharmaceutique quand une compagnie se fait prendre, c'est de dire qu'il s'agit de quelques

pommes pourries comme on en trouve dans toutes les entreprises.

La question qui nous intéresse, c'est de savoir si l'on trouve une pomme pourrie isolée ici et là, ce qui pourrait être excusable, ou si c'est le panier entier qui est pourri, c'est-à-dire si la plupart des compagnies ont l'habitude d'enfreindre la loi.

Pour le savoir, j'ai effectué dix recherches sur Google en 2012, en combinant les noms des dix plus importantes compagnies pharmaceutiques[7] avec le mot « fraude ». J'ai relevé entre 0,5 et 27 millions de mentions pour chacune des compagnies. J'ai choisi l'affaire la plus marquante décrite parmi les dix mentions de la première page soumise par Google et j'ai étoffé l'information à l'aide de sources additionnelles.

Les dix cas étaient tous récents (2007-2012) et tous impliquaient les États-Unis[23,24]. Les infractions criminelles les plus fréquentes concernaient le marketing illégal qui recommandait des médicaments pour des utilisations hors indications, des déclarations mensongères à propos des résultats expérimentaux, des dissimulations d'informations à propos des dangers des médicaments, et de la fraude aux dépens de *Medicaid* et de *Medicare*. Je décris les cas en ordre décroissant, selon la taille de la compagnie.

Pfizer accepte de payer 2,3 milliards de dollars en 2009

À l'époque, c'était le plus imposant règlement dans une affaire de fraude des soins de santé de toute l'histoire du ministère de la Justice des États-Unis[25]. Une filiale de la compagnie a plaidé coupable à des accusations de *mauvais étiquetage de médicaments* « dans le but de frauder ou de tromper » et la compagnie a été jugée coupable d'avoir fait la promotion illégale de quatre médicaments : Bextra (valde-coxib, un médicament contre l'arthrite, retiré du marché en 2005) ; Geodon (ziprasidone, un antipsychotique) ; Zyvox (linezolid, un antibiotique) et Lyrica (pregabaline, pour traiter l'épilepsie).

Une somme de 1 milliard de dollars a été prélevée pour régler à l'amiable les allégations stipulant que Pfizer avait offert des pots-de-vin et des séjours luxueux à des fournisseurs de services de santé pour les inciter à prescrire les quatre médicaments, et six lanceurs d'alerte reçurent 102 millions de dollars. Pfizer signa un

engagement d'intégrité corporative avec le ministère de la Santé et des Services sociaux des États-Unis, ce qui implique l'obligation de bien se comporter pendant les cinq prochaines années. Pfizer avait ratifié trois ententes du même type auparavant[26], et au moment même où Pfizer promettait aux procureurs fédéraux de ne plus jamais faire de marketing illégal en signant l'entente, elle faisait par ailleurs exactement cela[27].

L'antibiotique de Pfizer, Zyvox, coûte huit fois plus cher que la vancomycine, un médicament supérieur selon les dires mêmes de Pfizer dans son propre manuel de référence, mais Pfizer a menti aux médecins, en leur disant que Zyvox était meilleur. Même après que la FDA ait dit à Pfizer d'arrêter ses prétentions non fondées car elles constituaient des risques sérieux étant donné que la vancomycine est utile pour des conditions qui mettent en danger la vie du malade, Pfizer a continué à dire aux hôpitaux et aux médecins que Zyvox sauverait plus de vies que la vancomycine[27].

Novartis accepte de payer 423 millions de dollars en 2010

Le paiement concernait la responsabilité civile et criminelle qui découlait du marketing illégal du Trileptal (oxcarbazepine, un médicament pour traiter l'épilepsie et approuvé pour traiter les crises partielles, mais pas pour aucune douleur, aucun problème psychiatrique ni aucune autre utilisation)[28]. La compagnie a fait le marketing illicite du Trileptal et de cinq autres médicaments, et entraîné la soumission de requêtes frauduleuses de remboursement auprès des programmes de santé gouvernementaux. L'entente résolvait les allégations stipulant que la compagnie avait payé des pots-de-vin à des professionnels de la santé dans le but de les inciter à prescrire du Trileptal et cinq autres médicaments : le Diovan (valsartan, pour l'hypertension) ; le Zelnorm (tegaserod, un médicament pour le syndrome du côlon irritable et la constipation, retiré du marché par la FDA en 2007 en raison de sa toxicité cardiovasculaire) ; le Sandostatin (octreotide, un médicament qui imite une hormone naturelle) ; l'Exforge (amlodipine + valsartan, pour l'hypertension) et le Tekturna (aliskiren, pour l'hypertension).

Les lanceurs d'alerte, tous d'anciens employés de *Novartis*, ont reçu des paiements de plus de 25 millions de dollars et *Novartis* a ratifié un engagement d'intégrité corporative.

Sanofi-Aventis doit payer plus de 95 millions de dollars pour régler une accusation de fraude en 2009

Selon l'arrangement à l'amiable, *Aventis* avait surfacturé des organismes de santé locaux et fédéraux pour des médicaments destinés à des patients nécessiteux[29,30]. Le ministère de la Justice assura qu'il ferait en sorte de garantir que les programmes destinés aux groupes les plus vulnérables dans la population ne paieraient pas plus cher pour des médicaments que ce que la loi permet. *Aventis* reconnut avoir communiqué des informations inexactes sur le prix des médicaments pour des patients du programme de rabais du prix des médicaments destinés aux patients pauvres par Medicaid. La compagnie a fait exprès pour fausser les prix, en sous-payant les rabais à Medicaid tout en surfacturant certains organismes de santé publique pour ces médicaments. La fraude a eu lieu entre 1995 et 2000 et concernait des pulvérisations nasales à base de stéroïdes contenant de la triamcinolone.

GlaxoSmithKline doit payer 3 milliards de dollars en 2011

Il s'agit du plus important règlement de toute l'histoire du ministère de la Justice des États-Unis dans une affaire de fraude des soins de santé[31,33]. GlaxoSmithKline a reconnu être coupable d'avoir fait le marketing d'un certain nombre de médicaments de manière illégale pour des utilisations hors indications, incluant le Wellbutrin (bupropion, un antidépresseur) ; le Paxil (paroxetine, un antidépresseur) ; l'Advair (fluticasone + salmeterol, un médicament pour l'asthme) ; l'Avandia (rosiglitazone, un médicament pour traiter le diabète) et le Lamictal (lamotrigine, un médicament pour l'épilepsie).

Un an auparavant, le ministère de la Justice avait accusé un ancien vice-président et un des principaux avocats de Glaxo d'avoir fait de fausses déclarations et d'avoir entravé une enquête fédérale sur le marketing illégal du Wellbutrin pour la perte de poids[34]. L'accusation incriminait le vice-président d'avoir menti à la FDA en niant que les médecins qui faisaient des présentations lors d'événements corporatifs avaient fait la promotion du Wellbutrin pour des utilisations qui n'avaient pas été approuvées par l'organisme, et d'avoir caché des documents incriminants.

La compagnie a versé des pots-de-vin à des médecins, négligé d'inclure certaines données sur la sécurité de la rosiglitazone dans des rapports soumis à la FDA, et même suggéré que l'Avandia comportait des *bienfaits* pour le système cardiovasculaire dans les programmes quelle commandite, malgré la présence d'avertissements à propos des *risques* cardiovasculaires sur l'étiquette approuvée par la FDA. Avandia a été retiré du marché européen en 2010 en raison d'une augmentation des décès cardiovasculaires.

Certaines allégations de fraude envers le programme Medicaid faisant état de fausses informations à propos des prix étaient aussi couvertes par l'entente. Les lanceurs d'alerte étaient quatre employés de GlaxoSmithKline, y compris un ancien directeur du développement marketing senior et un vice-président régional. La compagnie conclut un engagement d'intégrité corporative.

AstraZeneca doit payer 520 millions de dollars en 2010 pour régler une affaire de fraude

Les accusations stipulaient qu'AstraZeneca avait procédé au marketing illégal d'un de ses médicaments les plus populaires, 1 antipsychotique Seroquel (quétiapine), aux enfants, aux personnes âgées, aux anciens combattants, et aux détenus, pour des utilisations non approuvées par la FDA, comprenant l'agressivité, la maladie d'Alzheimer, la maîtrise de la colère, l'anxiété, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), la démence, la dépression, les troubles de l'humeur, le syndrome post-traumatique et l'insomnie[35]. De plus, la compagnie a ciblé son marketing illégal sur des médecins qui ne traitent habituellement pas de patients psychotiques, en versant des pots-de-vin à certains d'entre eux. D'autres médecins ont été envoyés dans des complexes touristiques somptueux pour les encourager à faire la promotion du médicament et à le prescrire pour des utilisations hors indications. Le lanceur d'alerte devait recevoir au-delà de 45 millions de dollars.

L'amende était minime, étant donné que les ventes du médicament avaient atteint 4,9 milliards en 2009[36]. AstraZeneca a nié toute action fautive, bien que ses méfaits aient été évidents. Voici la déclaration du procureur général des États-Unis à ce propos[35]:

Il n'est pas question de crimes sans victimes – les gestes illé-

gaux des compagnies pharmaceutiques et les affirmations mensongères à l'encontre de Medicare et de Medicaid peuvent mettre en danger la santé du public, corrompre les décisions médicales des fournisseurs de services de santé, et soutirer des milliards de dollars directement des poches des contribuables.

Roche persuade des gouvernements de faire des réserves de Tamiflu

Roche a perpétré *ce* qui est à mes yeux le plus grand vol de l'histoire[37 47], bien que personne n'ait encore traîné la compagnie devant un tribunal. Pour se préparer à l'épidémie modérée d'influenza de 2009, les gouvernements des États-Unis et de l'Europe ont dépensé des milliards d'euros et de dollars pour acheter du Tamiflu (oseltamivir).

Roche a omis de publier la plupart des données provenant des études cliniques et refusé de les partager avec des chercheurs indépendants de la Collaboration Cochrane. En se basant sur des essais non publiés, Roche prétendait que le Tamiflu réduisait les admissions à l'hôpital de 61%, les complications secondaires de 67 %, et les infections des voies respiratoires inférieures nécessitant des antibiotiques de 55 %[38]. Curieusement, la compagnie a convaincu l'*European Medicines Agency* (EMA) d'approuver le médicament pour la prévention des complications dues à l'influenza, et le résumé des caractéristiques du produit publié par l'organisme déclarait que les complications des voies respiratoires inférieures avaient été réduites passant de 12,7% à 8,6% (P = 0,001)[38].

En contrepartie, la FDA a envoyé une lettre d'avertissement intimant à Roche de cesser de prétendre que le Tamiflu réduit la gravité et l'incidence des infections secondaires, et en obligeant la compagnie à imprimer une mise en garde sur les étiquettes : « Les effets positifs du Tamiflu sur des conséquences potentielles de l'influenza saisonnière, aviaire, ou pandémique (comme les hospitalisations, la mortalité, ou l'impact économique) n'ont pas été démontrés[37,47]. »

Quand la FDA a examiné pour la première fois le zanamivir (Relenza), un médicament similaire produit par GlaxoSmithKline,

le comité consultatif a recommandé que le médicament ne soit pas approuvé par un vote de 13 contre 4[39]. D'une analyse à l'autre, le zanamivir n'était pas plus efficace qu'un placebo quand les patients prenaient un autre médicament comme du paracétamol[39]. Dans les jours qui ont suivi cette décision, Glaxo fit parvenir une missive enflammée à la FDA déclarant que la décision était « en complet désaccord avec la volonté du Congrès qui souhaite que le développement et l'approbation des médicaments s'effectuent rapidement et avec assurance[40] ». Cette menace a eu pour effet d'ébranler la direction de la FDA qui renversa la décision du comité en critiquant l'évaluateur, le biostatisticien Michael Elashoff, pour avoir fait un témoignage négatif. À l'origine, Elashoff était aussi chargé d'examiner la demande concernant l'oseltamivir, mais on la lui retira[39] et il quitta l'agence après que cette dernière eut fait la démonstration du processus faisant qu'un médicament inefficace soit approuvé. Quand le zanamivir a été approuvé, la FDA a été contrainte d'approuver aussi l'oseltamivir la même année[41].

Il n'existe pas de preuve convaincante que le Tamiflu prévienne les complications dues à l'influenza ou qu'il réduise la transmission de l'influenza aux autres. Cependant, Roche a engagé des rédacteurs anonymes, et l'un d'eux a rappelé : « Les comptes reliés au Tamiflu donnaient une liste de messages-clés qu'on devait insérer. C'était supervisé par le département du marketing et c'est à ce département que nous rendions des comptes[38]. » Au mieux, le Tamiflu réduit la durée de l'influenza de 21 heures[42], ce qui peut probablement se faire à l'aide de médicaments beaucoup moins chers comme l'aspirine et le paracétamol[44]. En outre, le Tamiflu comporte des dangers importants, mais ils ont été si bien dissimulés que les chercheurs de Cochrane n'ont pas pu en parler dans leur révision Cochrane. Les chercheurs de Cochrane ont quand même trouvé que des cas d'hallucinations et d'accidents bizarres ont été rapportés assez régulièrement dans la surveillance post-marketing de Roche[41], dans le même sens qu'une série de cas au Japon, et des expériences sur des rats qui montraient plusieurs des mêmes symptômes. Un article de périodique signé par un groupe d'auteurs de chez Roche prétendait que les souris et les rats à qui l'on avait donné une dose très élevée de Tamiflu ne présentaient aucun effet secondaire, mais selon les documents soumis au ministère japonais

de la Santé, du travail, et du bien-être, par Chugai, la filiale Japonaise de Roche, la même dose de Tamiflu tuait plus de la moitié des bêtes[41] !

Si les données non publiées par Roche avaient réellement démontré ce que la compagnie prétend, Roche n'aurait pas hésité a les publier ou à les partager avec les chercheurs de Cochrane. Étonnamment, cependant, Roche a déclaré que des études additionnelles « fournissaient peu d'information nouvelle et seraient donc peu susceptibles d'être publiées par les périodiques les plus réputés[38] ». Ces affirmations sont ridicules. Je ne peux m'empêcher ici de citer Drummond Rennie, le rédacteur en chef du *JAMA* qui a déclaré dans la publicité qu'il a faite pour le premier congrès sur la révision par les pairs[43]:

> Il semble qu'aucune étude ne soit trop fragmentée, aucune hypothèse trop insignifiante, aucune citation tirée de la documentation qui soit trop subjective ou trop égoïste, aucune conception trop tordue, aucune méthodologie trop bâclée, aucune présentation des résultats qui soit trop inexacte, trop obscure, et trop contradictoire, aucune analyse qui soit trop intéressée, aucun argument trop partial, aucune conclusion trop vaseuse ou trop injustifiée, et aucune syntaxe ni grammaire trop insultantes pour empêcher qu'un article finisse par être publié.

Après beaucoup d'attention médiatique, Roche a promis en 2009 de placer sur son site Web la totalité des rapports n'ayant pas encore été publiés, mais on les attend encore.

Un autre fait pour le moins étrange est l'envoi par Roche d'un protocole d'entente à un des chercheurs de Cochrane stipulant qu'une fois signée, il ne pouvait même pas mentionner l'existence même de cette entente[38] ! De toute évidence, Roche avait non seulement l'intention de continuer à cacher ses données, mais aussi de faire taire les gens qui demandaient à les voir. Le chercheur de Cochrane a demandé une clarification le jour suivant sans jamais recevoir de réponse.

Le Conseil de l'Europe a critiqué certains gouvernements nationaux, l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et les orga-

nismes de l'UE (Union européenne) pour s'être rendus coupables d'actions ayant entraîné le gaspillage de sommes d'argent importantes[45]. Plusieurs se sont demandé pourquoi l'OMS choisissait, pour rédiger des directives relatives aux médicaments contre la grippe, des gens payés par les compagnies qui commercialisent ces médicaments, et qui omettaient ce détail dans leurs rapports et pourquoi il y avait tellement de secret autour de tout cela qu'il n'était même pas possible, de l'extérieur, d'obtenir de l'information sur ceux qui siégeaient au comité de l'OMS[39].

L'OMS a été le partenaire idéal des excès de Roche qui s'est vantée de travailler à titre de partenaire responsable des gouvernements pour les assister dans leurs planifications destinées à faire face à la pandémie[39]. Les actions de Roche démentent cette prétention, si bien que j'ai suggéré en 2012 que les gouvernements européens poursuivent Roche pour récupérer les milliards d'euros qu'ils avaient dépensés inutilement pour faire des réserves de Tamiflu, ce qui aurait aussi pu faire la lumière sur les résultats cliniques cachés[46]. De plus, j'ai proposé de boycotter les produits de Roche jusqu'à ce qu'ils publient les données manquantes sur le Tamiflu.

Johnson & Johnson contrainte de payer une amende de 1,1 milliard de dollars en 2012

Un jury a découvert que la compagnie et sa filiale Janssen ont minimisé et dissimulé certains risques associés à son médicament antipsychotique Risperdal (rispéridone)[48]. Le juge a découvert presque 240 000 infractions à la loi sur les fraudes de Medicaid en Arkansas. Les jurés ne tardèrent pas à rendre un verdict favorable à l'État, qui avait déclaré que Janssen avait menti au sujet des effets secondaires du Risperdal potentiellement dangereux pour la vie du malade; comme ceux d'autres antipsychotiques, les effets incluaient des gains de poids, du diabète, des accidents vasculaires cérébraux, des convulsions, et même des décès. La FDA a ordonné à Janssen de publier un communiqué à l'intention des médecins pour corriger une lettre préalable qui disait que le médicament n'augmentait pas le risque de diabète. Après le verdict, Janssen a continué à insister sur le fait qu'elle n'enfreignait pas la loi. Parmi plusieurs verdicts rendus précédemment contre la compagnie quelques mois auparavant, on trouve une amende civile de 327 millions de dollars en

Caroline du Sud et un règlement à l'amiable de 158 millions de dollars au Texas.

Le pire dans tout cela, c'est que les crimes ont aussi un lourd impact sur les enfants[49]. Plus d'un quart du Risperdal est consommé par des adolescents et des enfants, malgré des indications non autorisées ; un panel d'experts fédéraux spécialisés dans les médicaments a conclu que le médicament était beaucoup trop utilisé. Joseph Biederman, un pédopsychiatre de Harvard et de renommée internationale, s'est livré à une promotion agressive du médicament auprès des enfants, tout en extorquant la compagnie*. La correspondance interne déposée en cour a révélé que Biederman était furieux après le rejet par Johnson & Johnson d'une demande qu'il avait faite pour recevoir une bourse de recherche de 280000$. Un porte-parole de la compagnie écrivait alors : « Je n'ai jamais vu quelqu'un d'aussi contrarié. Depuis lors, notre compagnie est devenue inexistante *[sic]* au sein de sa zone d'influence. »

La fraude pourrait également prendre encore plus d'ampleur. En avril 2012, le gouvernement des États-Unis déclarait, dans une motion déposée dans le cadre d'une affaire de fraude des soins de santé d'une valeur potentielle de plusieurs milliards intentée contre Johnson 8t Johnson, qu'Alex Gorsky, vice-président du marketing pressenti pour devenir le prochain chef de la direction de Johnson 8i Johnson, était très au courant de la fraude présumée et y était activement impliqué[50]. Selon les allégations, Johnson & Johnson avait versé des pots-de-vin pour inciter Omnicare, la plus grosse pharmacie des centres d'hébergement et de soins de longue durée des États-Unis, à acheter et à recommander le Risperdal et d'autres médicaments de la compagnie. La compagnie négligea d'informer Omnicare ou les membres de l'équipe des ventes de Janssen que la FDA avait averti la compagnie qu'il serait erroné et trompeur de commercialiser le Risperdal comme médicament sécuritaire et efficace pour les personnes âgées. En effet, le médicament n'avait pas été étudié de façon adéquate pour cette population et en outre, la FDA avait rejeté la tentative de la compagnie d'obtenir l'autorisation de vendre du Risperdal pour le traitement des désordres psychotiques et comportementaux attribués à la démence (de loin l'utilisation de Risperdal la plus courante dans les installations de soins de santé desservies par Omnicare) en raison de don-

nées insuffisantes à propos de la sécurité du produit). Malgré le poids des enquêtes fédérales et celles de l'État sur les allégations relatives au Risperdal, le conseil de la direction de Johnson & Johnson a récompensé Gorsky en le choisissant comme prochain chef de la direction. Tout comme dans la pègre : plus gros est le crime, plus l'avancement est important.

*Biederman était un des papes de la psychiatrie de l'adolescent, ce qui lui donnait une influence assez grande pour que certaines pharmaceutiques lui versent un traitement annuel dans les 6 chiffres, ce qui était en contradiction avec les politiques de Harvard (étant professeur à temps plein, il avait caché ces revenus pendant des années). Le pot aux roses fut découvert, ce qui a mené à l'adoption par le Congrès des États-Unis du Sunshine Act, en vertu duquel les pharmaceutiques doivent déclarer à un registre national toute somme payée à un médecin. Ce registre national est accessible par Internet à tout citoyen, qui peut ainsi vérifier tout ce que touche de ces forbans son médecin traitant. L'extorsion réside dans le fait que Biderman était assez influent pour exiger de Johnson & Johnson qu'on augmente l'honoraire annuel que J&J lui versait sous peine de devenir une société fantôme en psychiatrie de l'enfance. Et J&J, qui sait reconnaître de quel côté son pain est beurré, a payé. D'où la notion d'extorsion.

Merck doit payer 670 millions de dollars pour avoir fraudé Medicaid en 2007

Merck avait omis de payer les rabais appropriés à Medicaid et à d'autres programmes de soins de santé gouvernementaux, en plus de verser des pots-de-vin à des médecins et à des hôpitaux pour les encourager à prescrire différents médicaments[51]. Les allégations ont été soulevées dans deux poursuites intentées séparément par des lanceurs d'alerte, et l'un d'entre eux devait recevoir 68 millions de dollars. De 1997 à 2001, la force de vente de Merck a utilisé approximativement 15 programmes différents pour inciter des médecins à prescrire des médicaments. Ces programmes consistaient surtout en des paiements excédentaires versés à des médecins sous le couvert d'honoraires pour de la « formation », de la « consultation », ou de la « recherche de marché ». Le gouvernement a présumé que ces honoraires étaient des pots-de-vin illégaux destinés à mousser les ventes des médicaments de Merck. Merck consentit à une entente d'intégrité corporative.

Eli Lilly doit payer plus de 1,4 milliard de dollars pour du marketing illégal en 2009

Eli Lilly a conclu une entente avec le ministère de la Justice pour régler une affaire au sujet d'un vaste complot impliquant le marketing non conforme de son médicament vedette, l'antipsychotique Zyprexa (olanzapine), avec des ventes mondiales de près de 40 milliards de dollars entre 1996 et 2009[52]. En vertu de la décision, Eli Lilly paierait 800 millions de dollars en amendes civiles et plaiderait coupable à des accusations criminelles, en acquittant une amende additionnelle de 600 millions de dollars. Les allégations ont été soulevées par six lanceurs d'alerte de Lilly qui se partageraient environ 18% des sommes récupérées par le fédéral et les États en cause. Tous les lanceurs d'alerte ont été congédiés ou contraints de démissionner par la compagnie. D'après la plainte, un représentant des ventes avait communiqué avec le service d'assistance téléphonique de la compagnie au sujet des pratiques de ventes contraires à l'éthique, mais n'avait reçu aucune réponse.

Lilly eut beaucoup de succès en commercialisant le Zyprexa pour de nombreuses utilisations hors indications incluant la maladie d'Alzheimer, la dépression et la démence, en particulier chez les enfants et les personnes âgées, bien que les dangers du médicament soient sérieux et susceptibles d'induire des défaillances cardiaques, des pneumonies, des gains de poids considérables et du diabète. Des vendeurs de Lilly disséminés dans l'auditoire posaient en personnes intéressées par les utilisations étendues du Zyprexa, formulant des « questions convenues » pendant des conférences traitant des utilisations hors indication et pendant des séances audio portant sur le même sujet et destinées aux médecins. Bien qu'on ait connu le risque substantiel de gain de poids que pose le Zyprexa, une autre tactique consistait pour la compagnie à minimiser le lien entre le Zyprexa et le gain de poids dans une vidéo largement diffusée et intitulée *Le mythe du diabète*, qui utilisait des « études scientifiques » d'une intégrité douteuse ainsi que le signalement désordonné d'effets secondaires indésirables. Le règlement à l'amiable comprenait un engagement d'intégrité corporative.

Abbott doit payer 1,5 milliard de dollars pour avoir fraudé Medicaid en 2012

Abbott régla à l'amiable des allégations d'avoir fraudé Medicaid en se livrant à du marketing illégal faisant la promotion de son médi-

cament pour l'épilepsie Depakote (valproate) ; 84 millions de dollars seraient payés aux lanceurs d'alerte[53]-[54]. Abbott paierait 800 millions de dollars en amendes et dommages civils pour indemniser Medicaid, Medicare et les différents programmes de soins de santé fédéraux pour les dommages entraînés par sa conduite. Abbott plaida aussi coupable à une infraction de la *Food, Drug, and Cosmetic Act* (la Loi sur l'innocuité des aliments, médicaments, et cosmétiques) et accepta de payer une amende criminelle et des confiscations d'une valeur de 700 millions de dollars.

Les États ont allégué qu'Abbott avait moussé les ventes et l'utilisation du Depakote pour des utilisations non approuvées par la FDA comme étant sécuritaires et efficaces. De plus, on a accusé Abbott Laboratories d'avoir fait des déclarations trompeuses et mensongères à propos de l'innocuité, de l'efficacité, du dosage, et de l'efficience du Depakote pour certaines utilisations non autorisées. En outre, la compagnie aurait commercialisé de façon inappropriée son produit dans des centres d'hébergement pour patients déments alors qu'elle avait interrompu une étude auprès de patients similairement atteints, étude qui avait montré une augmentation des effets indésirables. Enfin elle aurait payé des pots-de-vin pour inciter les médecins et d'autres à prescrire le médicament ou à en faire la promotion. *Abbott* conclut une entente d'intégrité corporative.

Les crimes sont répétitifs

Mon enquête a montré que la criminalité des entreprises est répandue et que les crimes sont commis sans pitié, dans le mépris le plus total des décès et des autres conséquences néfastes qu'elles causent. Vous constaterez en poursuivant la lecture du présent ouvrage que la criminalité des sociétés tue pas mal de gens[12] et quelle implique aussi des détournements gigantesques de sommes d'argent des contribuables.

Il a été facile de trouver d'autres crimes commis par les mêmes dix principales compagnies[24], des crimes perpétrés à l'extérieur des États-Unis, et des crimes commis par d'autres compagnies. J'ai utilisé le terme « fraude » dans mes recherches, mais j'aurais tout aussi bien pu utiliser « criminel », « illégal », « FBI », « pot-de-vin », « inconduite », « règlement », « corruption », « coupable », ou «

crime », ce qui aurait dévoilé de nombreux autres crimes, additionnels et plus récents. Je décrirai ici un certain nombre d'autres crimes et je donnerai d'autres exemples plus tard.

En 2007, la FDA a éreinté Sanofi-Aventis à propos de son défaut d'agir dans des cas connus de fraude pendant une étude pivot de son antibiotique Ketek (telithromycine)[ss]. La FDA avait exigé cette étude après avoir examiné le médicament pour la première fois, et la compagnie recruta plus de 24000 patients en 5 mois seulement, en embauchant plus de 1800 médecins, dont plusieurs qui en étaient à leur première étude clinique[56].

Sanofi-Aventis continua à nier les accusations, bien que selon les archives de la compagnie et le témoignage d'un ancien employé celle-ci ait eu pleinement conscience qu'il s'agissait de données frauduleuses et quelle n'ait rien fait.

Un des médecins chercheurs a été condamné pour fraude après avoir enrôlé des patients et fabriqué des formulaires de consentement, il reçut une peine de 57 mois de prison. Ce médecin avait recruté plus de 400 patients, à raison de 400 dollars par patient, et aucun de ces patients n'avait abandonné l'étude, ni été perdu de vue pendant le suivi, ce qui est manifestement trop beau pour être vrai.

Après avoir inspecté neuf autres sites qui recrutaient beaucoup de patients, la FDA en soumit trois à des enquêtes criminelles[56]. Toutefois, bien que la FDA ait été au courant de l'inconduite, elle ne fit état d'aucun problème relatif aux données lors de la réunion de son comité consultatif, en invoquant l'excuse d'un obligation légale lui imposant de s'en abstenir en raison de l'existence d'une enquête criminelle[56]. Ce n'est pas une excuse valable, étant donné qu'il aurait pu décider de ne présenter aucune donnée de cette étude, ou de retarder la réunion jusqu'à ce que les problèmes aient été résolus.

Ignorant tout des controverses, le comité vota pour recommander l'homologation à 11 contre 1. La FDA accepta en outre des rapports étrangers de pharmacovigilance posthomologation, comme preuves d'innocuité, bien que des données non contrôlées de ce genre soient sujettes à caution, et quoique les enquêteurs criminels eurent recommandé à la FDA d'examiner la question de l'implication soupçonnée de Sanofi-Aventis dans une fraude systématique. La FDA ne donna pas suite à cette recommandation et

exerça plutôt des pressions sur ses chercheurs à l'interne pour qu'ils modifient leurs conclusions en faveur du médicament, ce qui, comme on le verra plus tard, semble être pratique courante à la FDA.

Sanofi-Aventis s'est vantée que le lancement du Ketek avait été celui de l'antibiotique le plus réussi de l'histoire. Cependant, sept mois seulement après le lancement, on rapportait un premier décès dû à une insuffisance hépatique.

D'autres cas suivirent. La FDA organisa une réunion d'urgence de ses « haut dirigeants » – ce qui n'inclut pas les responsables de la sécurité – et annonça que le médicament était sans danger en se référant à une étude qu'elle savait être frauduleuse[56] ! Un mois plus tard, un des examinateurs du Ketek alerta la direction générale de la FDA au sujet des irrégularités, mais aucune action corroborative ne fut menée, et quelques mois plus tard, après 23 cas de blessures hépatiques graves et quatre décès rapportés, le commissaire Andrew von Eschenbach, de la FDA, interdit aux chercheurs de parler du Ketek à l'extérieur de l'agence. La FDA ne changea les étiquettes de Ketek pour alerter au sujet de sa toxicité pour le foie que 16 mois après que le premier cas eut été rendu public. La défense publiée par l'agence pour tout cela cause un certain malaise et ressemble beaucoup aux propos de l'industrie pharmaceutique quand elle tente de défendre l'indéfendable[57].

Il est étonnant de constater que le Ketek est toujours disponible aux États-Unis, accompagné, toutefois, d'une mise en garde ; par ailleurs, il n'est plus autorisé pour les maladies respiratoires bénignes comme la sinusite. L'information officielle de la FDA sur le Ketek est tellement accablante que j'ai du mal à comprendre qu'un médecin ose utiliser ce médicament, mais l'explication la plus probable, c'est que les médecins ne lisent pas les compte-rendu de 26 pages sur les médicaments individuels et ne connaissent pas les antécédents du Ketek[58].

AstraZeneca a payé 355 millions de dollars en 2003 après avoir plaidé coupable à des accusations d'avoir encouragé des médecins à demander des remboursements illégaux de Medicare pour son médicament contre le cancer de la prostate, le Zoladex (gosereline), et soudoyé des médecins pour qu'ils en achètent[35].

Johnson&Johnson devait payer au-delà de 75 millions de dollars aux autorités du Royaume-Uni et des États-Unis en 2009 pour régler des inculpations de corruption dans trois pays européens et en Irak[59]. Les accusations étaient liées au paiement allégué de pots-de-vin à des médecins en Grèce, en Pologne et en Roumanie, pour les encourager à utiliser les produits de la compagnie, ainsi qu a des administrateurs du secteur hospitalier en Pologne, pour qu'ils accordent des contrats à la compagnie.

En 2005, Eli Lilly accepta de payer 36 millions de dollars pour régler à l'amiable des accusations civiles et criminelles relatives à du marketing illégal du médicament contre l'ostéoporose Evista (raloxifène) pour la prévention des maladies cardiaques et du cancer du sein dans des lettres envoyées aux médecins par son secteur des ventes[60]. La compagnie a aussi dissimulé des données qui montraient une augmentation du risque de cancer des ovaires. Eli Lilly ratifia un engagement d'intégrité corporative.

En 2001, TAP Pharmaceuticals, une coentreprise d'Abbott et Takeda, a payé 875 millions de dollars, plaidant coupable à des accusations criminelles de fraude pour avoir incité des médecins à facturer au gouvernement des médicaments que la compagnie leur donnait gratuitement ou à prix réduit[18,61,62]. En 2003, *Abbott* a payé 622 millions de dollars pour régler une enquête sur ses pratiques de vente concernant des liquides servant à nourrir les patients gravement malades[61]. Abbott donna des tubes et des pompes permettant d'introduire la nourriture liquide directement dans le tube digestif du patient en échange de grosses commandes de liquides.

Plusieurs crimes ont parfois été rapportés dans les 10 premiers résultats de mes recherches sur Google à propos de la même compagnie. GlaxoSmithKline, par exemple, a fermé une usine à Puerto Rico en 2009 pour le motif qu'elle produisait des médicaments défectueux[63]. La fabrique avait envoyé des lots de Paxil (paroxétine) qui contenaient deux doses différentes et mélangeaient deux médicaments différents, de l'Avendia (rosiglitazone) avec du Tagamet (cimétidine) et du Paxil, par exemple. Glaxo reconnut être coupable de fraude criminelle et reçut une amende de 750 millions de dollars, dont 96 millions étaient destinés à la donneuse d'alerte, la directrice générale du service de contrôle de la fiabilité de la compagnie, dont les inquiétudes documentées avaient été ignorées

par la haute direction qui la congédia[64]. Glaxo mentit également aux enquêteurs fédéraux au sujet des problèmes, quoique des pharmaciens aient appelé l'usine directement quand des patients se sont présentés avec des comprimés de couleurs différentes dans leur médication. En plaidant sa culpabilité, Glaxo admit avoir distribué des médicaments frelatés, mais la compagnie a menti au public quand elle a indiqué qu'elle avait volontairement rapporté à la FDA, en 2002, ses préoccupations sur des questions d'innocuité, et quand elle a affirmé que « l'usine avait été fermée en 2009 en raison d'une diminution de la demande pour les médicaments fabriqués là-bas ». Or on ne peut pas vraiment dire que des gros vendeurs comme Avandia, Paxil et Tagamet sont en baisse de popularité.

En 2003, Glaxo a signé un engagement d'intégrité corporative et payé une amende civile de 88 millions de dollars pour avoir surfacturé Medicaid pour le Paxil et l'aérosol contre les allergies nasales Flonase (fluticasone)[65]. En 2003, la compagnie a fait face à une demande d'un montant de 7,8 milliards de dollars en impôts impayés et en intérêts, demande la plus élevée de l'histoire du fisc américain[65]. En 2004, la police financière de l'Italie accusait plus de 4 000 médecins et 73 employés de Glaxo de corruption, un complot de 228 millions d'euros qui impliquait de l'argent comptant et d'autres bénéfices pour inciter les médecins à utiliser les produits de la compagnie, plus particulièrement en relation avec des médicaments contre le cancer[66]. Enfin, en 2006, la compagnie a réglé une dispute concernant des taxes en acceptant de payer 3,1 milliards de dollars dans une affaire qui concernait des « frais de transport intra-entreprise[65] ».

Certains crimes consistent à empêcher les fabricants de génériques de pénétrer sur le marché une fois qu'un brevet est échu, et GlaxoSmithKline a aussi trempé dans des activités du genre[67]. En 2004, la compagnie accepte de payer 175 millions de dollars pour régler une poursuite qui l'accusait d'avoir bloqué des formes génériques moins coûteuses du Relafen (nabumétone, un AINS), en contravention avec les lois antitrust, et la compagnie s'attendait à payer 406 millions de dollars pour couvrir les demandes réglées ou en attente d'un verdict au sujet du Relafen. En 2006, Glaxo paya 14 millions de dollars pour résoudre des allégations selon lesquelles les programmes gouvernementaux auraient payé des prix gonflés pour

le Paxil parce que l'entreprise avait fraudé des brevets, enfreint des lois antitrust, et s'était adonnée à des poursuites peu consistantes dans le dessein de conserver un monopole et d'empêcher des versions génériques d'entrer sur le marché[65].

Aux États-Unis, il peut arriver que des génériques soient maintenus hors du marché pendant des années, en toute légalité. Une compagnie peut intenter une poursuite contre un compétiteur qui fabrique un générique en accusant ce dernier d'avoir enfreint quelque autre brevet, et peu importe à quel point l'accusation est ridicule, l'approbation du générique par la FDA est automatiquement retardée pendant 30 mois. Voici comment on décrit un des éléments d'un plan de cours destiné à des avocats et à des cadres supérieurs de l'industrie : « Comment utiliser un sursis de 30 mois pour neutraliser chaque défi d'un générique[68]. » De cette manière,

Glaxo a réussi à rallonger l'exclusivité de son antidépresseur vedette, le Paxil, pendant plus de 5 ans[69] !

Les avocasseries constituent aussi un grave problème en Europe. En 2008, un rapport de la Commission européenne estimait que les tactiques légales des compagnies pour écarter les génériques du marché avaient coûté 3 milliards d'euros à l'UE en seulement 8 ans[70]. Une bonne illustration de l'état lamentable de notre droit des brevets nous est fournie par une affaire dans laquelle une compagnie a enregistré 1300 brevets pour le même médicament. Je mentionnerai aussi des exemples récents de compagnies fabriquant des appareils ou des médicaments qui ne figurent pas dans les 10 plus importantes. *Bristol-Myers Squibb* accepta en 2007 de payer plus de 515 millions de dollars pour régler une affaire de marketing illégal et de fixation frauduleuse des prix impliquant des paiements effectués à des médecins pour les encourager à utiliser aussi les médicaments de la compagnie hors indications[71]. En 2003, Bristol-Myers Squibb a payé 670 millions de dollars pour régler des accusations de contraventions à la loi antitrust qui avaient contraint des patients cancéreux et d'autres à surpayer pour des médications importantes et souvent vitales, le tout à l'échelle de centaines de millions de dollars[72,73]. La *Fédéral Trade Commission* a accusé la compagnie d'avoir systématiquement bloqué l'entrée de compétiteurs génériques sur le marché de manière illégale pendant une décennie, en ayant trompé le bureau des brevets par le dépôt de

soumissions frauduleuses, et en ayant offert un pot-de-vin de 72 millions de dollars à un concurrent pour le dissuader de commercialiser son médicament générique[73].

En 2013, la Commission européenne a imposé une amende de 94 millions d'euros à Lundbeck, et des amendes totalisant 52 millions d'euros à plusieurs producteurs de citalopram générique (Cipramil) qui, en échange d'argent comptant, s'étaient entendus avec Lundbeck en 2002 pour retarder l'entrée de l'antidépresseur sur le marché, au mépris des règlements antitrust de l'UE[74]. *Lundbeck* avait aussi acheté l'inventaire des génériques dans le seul but de les détruire.

En 2006, on rapporta dans une poursuite intentée par un lanceur d'alerte que *Medtronic* avait dépensé au moins 50 millions de dollars en paiements à d'éminents chirurgiens du dos au cours d'une période de 4 ans[75]. Selon le ministère de la Justice des États-Unis, Medtronic paya des médecins entre 1000 $ et 2 000 $ par patient à qui l'on implantait un des appareils de la compagnie[76]. Un chirurgien, qui a reçu presque 700000$ en frais de consultation de la part de Medtronic au cours d'une période de 9 mois, déclara que ses honoraires étaient un dédommagement pour le temps qu'il passait loin de sa famille et de sa pratique[75]. La poursuite a révélé que Medtronic organisait des conférences médicales dont l'objectif principal consistait à « faire en sorte que le médecin, par quelque moyen financier que ce soit », utilise ses appareils.

Medtronic a suivi de près l'utilisation de ses appareils par les médecins qui assistaient aux conférences, en choisissant à donner à certains d'entre eux une « attention spéciale ». Un ancien président de l'American Academy of Orthopédie Surgeons a remarqué que les sommes d'argent étaient astronomiques (le coût des composantes nécessaires dans le cas d'une chirurgie de fusion lombaire oscille habituellement autour de 13 000 $), et que les fabricants d'appareils connaissaient l'achalandage de ces chirurgiens. Le programme de pots-de-vin comportait des activités particulières, comme celle d'inviter les médecins au Platinum Plus, un club d'effeuilleuses de Memphis, au Tennessee, en camouflant les dépenses comme s'il s'agissait d'une soirée au ballet.

En 2007, après avoir admis le paiement de dizaines, voire de

centaines de milliers de dollars en « frais de consultation » à des chirurgiens pour qu'ils utilisent leurs appareils, cinq manufacturiers de dispositifs de remplacement de la hanche et du genou, Zimmer, DePuy Orthopaedics, Biomet, Smith & Nephew et Stryker Orthopedics, ont accepté un règlement à l'amiable avec le gouvernement fédéral des États-Unis[77].

En 2006, les laboratoires Serono ont plaidé coupable à deux accusations de complot et ils ont accepté de payer 704 millions de dollars pour régler à l'amiable des accusations criminelles pour avoir participé à un système de pots-de-vin élaboré pour encourager les ventes de son médicament pour traiter le SIDA, Serostim (somatropine de l'ADN recombiné)[78].

En 2004, Schering-Plough a accepté un règlement de 346 millions de dollars pour avoir versé des pots-de-vin; *Bayer* a payé 257 millions de dollars et GlaxoSmithKline 87 millions de dollars pour régler des allégations similaires[79]. Parmi d'autres compagnies impliquées, on trouve AstraZeneca, Dey, Pfizer et TAP Pharmaceuticals[80].

En 2007, Purdue Pharma et son président, son principal avocat et son ancien directeur médical ont dû payer un total de 635 millions de dollars en amendes pour avoir affirmé que l'OxyContin (oxycodone, un médicament apparenté à la morphine) était moins toxicomanogène, moins susceptible d'entraîner des abus et moins susceptible de causer des symptômes de sevrage que les autres opiacés. La compagnie a admis avoir menti aux médecins et aux patients à propos des risques dans le dessein de stimuler les ventes[81]. Le médicament devint très populaire parmi les toxicomanes, en fait un stupéfiant de premier choix qu'ils désignaient comme « l'héroïne des péquenauds[82] ». Il est responsable d'une quantité énorme de décès. En Australie, la plupart de ceux qui sont morts n'étaient pas des toxicomanes mais des gens qui faisaient des surdoses accidentelles[83]. Le directeur du US Center on Addiction and Substance Abuse a déclaré[84]:

> Je crois que ces gens sont des colporteurs de drogues, tout comme les colporteurs de stupéfiants qu'on trouve dans la rue Il est scandaleux que ces gens fassent la promotion de ce médicament sur le marché en sachant qu'en raison de sa

puissance toxicomanogène, ses effets nuiront à des millions de personnes innocentes.

On a interdit à trois chefs de la direction de faire des affaires avec le gouvernement pendant 12 ans[83]. Purdue forma sa force de vente pour affirmer aux médecins que le risque de pharmacodépendance était inférieur à 1 %, ce qui n'est pas vrai, étant donné que le risque est similaire à celui des autres opiacés[82].

Purdue versa 3 millions de dollars au Massachusetts General Hospital de Boston pour que son centre sur la douleur soit rebaptisé « MGH Purdue Pharma Pain Center »[18]. L'entente impliquait aussi que les spécialistes de la douleur de l'hôpital devaient utiliser « un curriculum conçu par Purdue, et rédigé en partie pour encourager les pharmaciens et les médecins méticuleux à prescrire des analgésiques comme l'OxyContin ». La corruption était totale.

L'OxyContin a aussi été le sujet d'une campagne de promotion extrêmement agressive au Danemark, au point de devenir un sujet de conversation même parmi les médecins qui utilisaient rarement des médicaments assimilables à la morphine. Les vendeurs étaient comme des mouches tsé-tsé qui bourdonnaient autour de tout ce qui bougeait dans un sarrau. Le médicament est très dispendieux et ne procure aucun avantage par rapport aux autres produits beaucoup moins chers. Or, malgré cela, le comité des médicaments de l'hôpital où je travaille s'est vu contraint d'interdire le médicament tout simplement, de sorte que les cliniciens ne pouvaient plus en commander de la pharmacie.

Les crimes sont tellement répandus, répétitifs, et variés, qu'il est impossible de ne pas conclure qu'ils sont commis délibérément, car le crime est payant. Les compagnies considèrent les amendes comme des coûts de marketing et poursuivent leurs activités illégales comme si de rien n'était.

Il est aussi important de souligner que plusieurs des crimes auraient été impossibles à commettre si des médecins n'avaient pas été disposés à collaborer. Les médecins sont complices des crimes quand ils acceptent des pots-de-vin et s'adonnent à d'autres types de corruption, souvent reliés au marketing illégal. Il est curieux de voir que des médecins puissent être payés par les compagnies pour faire exactement cela sans être punis. Quand les médicaments sont fa-

briqués pour des utilisations hors indications, on ignore s'ils sont efficaces ou s'ils sont trop dangereux pour être utilisés, par les enfants, par exemple. C'est pourquoi on tient cette façon de procéder comme analogue à l'utilisation de citoyens comme rats de laboratoire[85] à grande échelle, et sans disposer de leur consentement éclairé.

Même quand les médecins utilisent des médicaments seulement pour des indications approuvées, les crimes ont des conséquences sur leurs patients. Les médecins n'ont accès qu'à de l'information manipulée et sélectionnée[16 22,42] et croient donc les médicaments beaucoup plus efficaces et sécuritaires qu'ils ne le sont vraiment. Par conséquent, tant le marketing légal que le marketing illégal entraînent un surtraitement étendu de la population et beaucoup de dommages qui pourraient être évités.

Plusieurs crimes impliquent la corruption à grande échelle de médecins qui reçoivent de l'argent pour les encourager à prescrire des médicaments qui sont souvent 10 ou 20 fois plus dispendieux que des médicament existants qui sont tout aussi bons, et parfois même supérieurs. Le US Office of the Inspecter General of the Department of Health and Human Services a émis un avertissement selon lequel les nombreuses pratiques existantes impliquant des cadeaux et des paiements à des médecins pour influencer leurs choix d'ordonnances auraient le potentiel de contrevenir aux lois fédérales contre la corruption[69]. Malheureusement, le seul organisme qui semble avoir pris au sérieux la gravité de la situation est l'American Medical Student Association, qui a voté une interdiction totale à tous les étudiants en médecine d'accepter des cadeaux ou des faveurs[69].

C'est du crime organisé

En 2004-2005, le comité sur la santé de la Chambre des communes du Royaume-Uni a examiné l'industrie pharmaceutique en détails[17] et a conclu que son influence était énorme et hors de contrôle[86]. Les parlementaires ont découvert une industrie qui achète de l'influence auprès des médecins, des œuvres de bienfaisance, des groupes de patients, des journalistes et des politiciens, et dont la réglementation est parfois timide ou ambiguë[87]. En outre, le ministère de la Santé

n'est pas seulement responsable du service de santé national, mais aussi de représenter les intérêts de l'industrie pharmaceutique. Le rapport du comité a clairement établi qu'il serait bon pour tout le monde de réduire l'influence de l'industrie, y compris pour l'industrie elle-même, qui pourrait se concentrer sur l'élaboration de nouveaux médicaments plutôt que de corrompre des médecins, des regroupements de patients, ou n'importe qui d'autre[88]. Le rapport a aussi affirmé qu'on a besoin d'une industrie qui soit guidée par les valeurs de ses scientifiques, non pas par celles de son département du marketing. De plus, le comité s'est montré particulièrement inquiet de l'augmentation de la médicalisation, c'est-à-dire de la croyance selon laquelle chaque problème nécessite un comprimé.

Néanmoins, le gouvernement britannique n'a rien fait à la suite du rapport accablant du comité sur la santé, probablement en raison du fait que l'industrie pharmaceutique britannique constitue la troisième activité la plus profitable, après le tourisme et la finance[88]. Après qu'on leur a présenté des preuves écrasantes et sans équivoque de l'influence malsaine de l'industrie sur la santé publique, les fonctionnaires du gouvernement ont déclaré qu'il n'existait aucune preuve de l'influence malsaine de l'industrie sur la santé publique[89] !

Le ministère de la Santé se porta à la défense de l'industrie en invoquant son surplus commercial de 3 milliards de livres, et soutint que les représentants pharmaceutiques donnaient des bonnes informations aux médecins. Il défendit même le nombre croissant de prescriptions pour des antidépresseurs bien que cela soit pratiquement indéfendable, comme je l'expliquerai au chapitre 17. Les excès allégués de la promotion commerciale furent balayés du revers de la main en se fondant sur l'argument que des mécanismes appropriés étaient en place. C'est ce que Ben Goldacre appelle de « fausses corrections[90] ». D'une fois à l'autre, le public se fait offrir des assurances mensongères affirmant que le problème a été corrigé.

Quand on a posé la question directement, c'est-à-dire si le Ministère comprenait l'existence d'un conflit fondamental entre l'intérêt de l'industrie pour le profit et la responsabilité du gouvernement de protéger la santé publique, la réponse a été que la «

relation des parties prenantes » entre le gouvernement et l'industrie « entraîne de nombreux gains et plusieurs remèdes innovateurs dont les impacts sur la santé sont énormes ».

Les mots me manquent. En constatant l'attitude gouvernementale de déni total, il n'est guère surprenant que le crime prospère dans l'industrie pharmaceutique, en se propageant comme les mauvaises herbes.

La clé de voûte de la US Organized Crime Control Act de 1970 est la Racketeer Influenced and Corrupt Organizations Act (RICO)[91]. Le racketérisme consiste à commettre un certain type d'offense à plus d'une reprise. La liste des offenses qui constituent du racketérisme inclut l'extorsion, la fraude, les infractions fédérales liées à la drogue, la corruption, les détournements de fonds, l'obstruction de la justice, l'obstruction de l'application de la loi, la subornation de témoins, et la corruption politique. Les grosses pharmaceutiques s'adonnent si souvent à tout cela constamment qu'il ne peut y avoir aucun doute que son modèle d'affaires satisfait aux critères du crime organisé.

Un ancien vice-président du marketing international de Pfizer devenu lanceur d'alerte après que la compagnie eut ignoré ses plaintes à propos du marketing illégal a une opinion similaire[92]:

> Il est effrayant de constater toutes les similitudes qui existent entre cette industrie et la pègre. Le monde interlope génère des montants d'argent obscènes, tout comme cette industrie. Les effets secondaires du crime organisé sont des assassinats et des décès, et les effets secondaires sont identiques pour cette industrie. La mafia soudoie des politiciens et beaucoup d'autres, et il en va de même dans cette industrie. La différence est que, tous ces gens dans l'industrie pharmaceutique se considèrent eux-mêmes – eh bien, disons au moins dans 99 pourcent des cas – se voient comme des citoyens respectueux de la loi, non pas comme des citoyens qui oseraient voler une banque Cependant, quand ils se réunissent en groupe et dirigent ces sociétés, il semble qu'une chose se produise avec des citoyens autrement exemplaires quand ils font partie d'une corporation. Cela ressemble

> presque aux atrocités perpétrées pendant une guerre ; les gens font des choses qu'ils ne pensaient pas être capables de faire. Quand ils font partie d'un groupe, les gens peuvent faire des choses qu'ils ne feraient pas autrement, parce que le groupe peut valider la justesse de leurs actions.

Quand un crime a entraîné le décès de milliers de gens, on devrait le tenir pour un crime contre l'humanité. Notre perception du méfait ne devrait pas faire une différence entre les meurtres commis avec des armes et ceux qui sont commis avec des comprimés. Or, jusqu'à récemment, il régnait une complaisance remarquable même en présence de crimes mortels. Cela pourrait être sur le point de changer, du moins, aux États-Unis. En 2010, le ministère de la Justice a porté des accusations officielles contre un ancien vice-président de GlaxoSmithKline[34].

Une des réactions typiques de l'industrie quand des scandales éclatent dans les médias consiste à dire que ses pratiques ont changé radicalement depuis que les crimes ont été commis. C'est faux. En réalité, le nombre de crimes *augmente* de manière vertigineuse. D'après le Public Citizen's Health Research Group, trois quarts des 165 règlements totalisant des pénalités de 20 milliards de dollars sur une période de 20 ans entre 1991 et 2010 se sont produits dans les cinq dernières années de cette période[93]. Une mise à jour a démontré qu'en 21 mois seulement, soit jusqu'en juillet 2012, on était arrivé à des règlements totalisant 10 milliards de dollars additionnels[94].

Comparés à l'industrie pharmaceutique, les médecins ne font pas délibérément du mal à leurs patients. Et quand ils en font, que ce soit par accident, par ignorance, ou par négligence, ils ne font du mal qu'à un patient à la fois. Comme les actions des directeurs de l'industrie pharmaceutique ont le potentiel de faire du tort à des milliers, voire à des millions de gens, leurs normes d'éthique devraient être beaucoup plus élevées que celles des médecins. Dès lors, l'information qu'ils donnent sur leurs médicaments devrait être aussi conforme à la réalité que possible après un examen méticuleux et honnête des données. Rien de tout cela n'est actuellement le cas, et quand des journalistes me demandent ce que je pense des normes d'éthique de l'industrie pharmaceutique, je fais souvent une blague en disant que je ne peux pas décrire ce qui n'existe pas. La seule

norme de l'industrie, c'est l'argent, et votre talent est évalué en fonction de la quantité d'argent que vous rapportez à la compagnie. L'industrie pharmaceutique compte une foule de gens honnêtes et respectables, mais ceux qui se hissent au sommet ont été décrits comme autant de « salauds impitoyables » par le criminologue John Braithwaite, qui en a interviewé plusieurs[12]. Aux États-Unis, les grandes pharmaceutiques surpassent toutes les autres industries en termes de criminalité. Elles comptent plus du triple d'infractions sérieuses ou modérément sérieuses que les autres compagnies, et ce score se maintient même quand on ajuste en fonction de la taille de l'entreprise[12,61]. Les grandes compagnies pharmaceutiques ont aussi la pire feuille de route parmi les autres compagnies en ce qui touche la corruption et les pots-de-vin internationaux, ainsi qu'en termes de négligence criminelle pour avoir fabriqué des médicaments de manière dangereuse[12]. Sur une période de cinq ans, de 1966 à 1971, la FDA a dû rappeler 1935 produits médicamenteux, dont 806 pour adultération ou contamination, 752 à cause d'une activité thérapeutique inférieure ou supérieure, et 377 pour des erreurs d'étiquetage[61].

La corruption est routinière et implique d'importantes sommes d'argent. Presque toutes les catégories de gens qui peuvent affecter les intérêts de l'industrie ont été corrompues : des médecins, des administrateurs hospitaliers, des ministres, des inspecteurs, des douaniers, des répartiteurs, des officiels responsables de l'homologation, des inspecteurs d'usine, des fonctionnaires chargés de l'établissement des prix, et des partis politiques. En Amérique latine, le poste de ministre de la Santé est très convoité, étant donné que ce ministre devient presque invariablement riche d'une fortune provenant de l'industrie pharmaceutique[12].

Au début du chapitre, j'ai posé la question qui consiste à savoir si on est en présence d'une pomme pourrie isolée par-ci par-là, ou encore si le panier est pourri en entier. Ce qu'on peut observer, c'est du crime organisé au sein d'une industrie corrompue jusqu'au cœur.

4. TRÈS PEU DE PATIENTS TIRENT AVANTAGE DES MÉDICAMENTS QU'ILS CONSOMMENT

Je suis certain que cette déclaration va surprendre plusieurs patients qui prennent religieusement leurs médicaments chaque jour, et je vais donc expliquer en détails pourquoi elle est vraie en utilisant l'exemple de la dépression.

Quand on traite les patients atteints de dépression en soins de santé primaires avec un médicament antidépresseur pendant six semaines, environ 60% d'entre eux s'améliorent[1]. Cela semble être un effet positif. Cependant, quand on traite, à leur insu, les patients avec un placebo dont l'aspect est identique au comprimé actif, 50 % d'entre eux s'améliorent. La plupart des médecins interprètent cela comme un gros effet placebo, mais il n'est pas possible d'interpréter le résultat de cette manière. Quand on ne traite pas les patients du tout, en se contentant de les revoir au bout de six semaines, plusieurs d'entre eux se sont aussi améliorés. On appelle cela la rémission spontanée de la maladie ou son déroulement naturel.

Il est important d'être conscient de ces questions. À mon centre, nous faisons des recherches sur les médicaments antidépresseurs, et j'ai souvent expliqué aux médias que la plupart des patients ne tirent aucun avantage de leur traitement. Plusieurs psychiatres de renom ont rétorqué que, bien que l'effet soit modeste, les patients bénéficient de ce qu'ils appellent à tort l'effet placebo, et qu'ils exagèrent à environ 70 %.

Par conséquent, trois raisons principales expliquent pourquoi un patient peut se sentir mieux après avoir été traité avec un médicament : 1 effet du médicament, l'effet placebo et le cours normal de la maladie. Si l'on veut étudier l'effet d'un placebo sur les patients, on doit consulter des études cliniques où certains des patients sont randomisés pour recevoir un placebo et d'autres pour aucun

traitement. Un de mes collègues, Asbjorn Hróbjartsson, a identifié 130 études de ce genre en 2001, dont la plupart comportaient un troisième groupe de patients qui ont reçu une intervention active, souvent similaire au placebo, en apparence. Contrairement à la croyance selon laquelle les placébos auraient des effets importants, on trouve − à notre grande surprise − qu'un placebo peut avoir un effet possible sur la douleur, mais on ne peut exclure la possibilité que cela résulte d'un certain *biais* et non du placébo[2].

Le *biais* invoqué se produit, car il est n'est pas possible de cacher aux patients le fait qu'ils ne reçoivent aucun traitement. Ces patients peuvent par conséquent devenir déçus et avoir tendance à rapporter moins d'amélioration que celle qui s'est produite réellement, en termes de douleur ou de dépression, par exemple. A l'inverse, il est possible que les patients sur placebo aient tendance à exagérer l'amélioration, en particulier dans les études à trois branches où ils ne savent pas ce qu'ils obtiennent mais espèrent recevoir un traitement actif plutôt qu'un placebo.

Nous avons mis nos résultats à jour en tenant compte des études récentes et nous disposons désormais de 234 études qui examinent 60 conditions cliniques différentes dans l'évaluation que nous avons faite pour la révision Cochrane[3]. Nous avons confirmé nos conclusions initiales selon lesquelles les interventions placébos ne semblent pas avoir d'effets cliniques importants en général, et qu'il est difficile de distinguer entre l'effet véritable d'un placebo, et celui d'un rapport tendancieux.

Vous vous demandez peut-être pourquoi je vous parle autant des effets des placébos et non pas des médicaments, mais c'est parce que les effets des médicaments sont déterminés relativement à celui d'un placebo dans des essais comparatifs avec placebo. Et quand l'insu planifié n'est pas impeccable, on doit s'attendre à ce que l'effet rapporté du médicament soit exagéré quand le résultat est subjectif, comme l'humeur générale ou la douleur.

Est-il fréquent que l'insu ne fonctionne pas ? Très fréquent, pour deux raisons. Premièrement, les études supposément à double insu (ou double-aveugle) peuvent ne pas avoir été rendues aveugles de façon efficace au départ. Par exemple, des chercheurs qui effectuaient six études à double insu sur des antidépresseurs ou des

tranquillisants ont noté que dans chacun des cas le placebo était différent du médicament actif sur le plan de ses propriétés physiques comme la texture, la couleur, ou l'épaisseur[4]. Ensuite, même quand le médicament et le placebo sont indifférentiables dans leur aspect, il est habituellement difficile de conserver l'aveuglement pendant toute la durée de l'étude en raison du fait que les médicaments ont des effets secondaires, par exemple, les antidépresseurs causent une sécheresse de la bouche.

En raison de ces problèmes propres à l'expérimentation des médicaments, la vraie différence dans ces études entre les taux d'amélioration de 60 % et 50 % .avec un antidépresseur et un placebo respectivement, est probablement beaucoup plus petite que 10%. Mais commençons par postuler, pour les fins de la discussion, que ces taux sont véridiques et concevons une étude avec des taux d'amélioration semblables (voirie tableau 4.1). Nous avons randomisé 400 patients en deux groupes, et 121 sur 200 patients (60,5%) se sont améliorés grâce au médicament actif; 100 patients sur 200 (50,0 %) grâce au placebo. Doit-on croire que le médicament est meilleur que le placebo, ou se pourrait-il que la différence observée résulte du hasard ? On peut répondre à cette question en se demandant à quelle fréquence on verrait une différence de 21 patients dont la condition s'est améliorée, ou plus, si on répétait l'essai plusieurs fois, quand la vérité est que le médicament n'a aucun effet.

TABLEAU 4.1 Résultats d'un essai randomisé qui a comparé un médicament antidépresseur avec un placebo

	Amélioration	Pas d'améliorat.	Total
Médicament	121	79	200
Placébo	100	100	200

C'est ici que les statistiques sont d'une si grande utilité. Un test statistique calcule une valeur P qui représente la probabilité d'observer une différence de 21 patients ou plus quand le médicament ne fonctionne pas. Dans ce cas, P = 0,04. La documentation médicale est remplie de valeurs P, et la tradition veut que quand P est inférieur à 0,05, on dit que la différence est significative statistiquement et on fait le choix de croire que la différence qu'on a

trouvée est réelle. P = 0,04 signifie qu'on observerait une différence de 21 patients ou plus seulement à quatre reprises dans un échantillon comptant 100 personnes si le médicament ne fonctionnait pas et qu'on recommençait l'essai plusieurs fois.

Si deux patients de moins avaient vu leur condition s'améliorer avec le médicament actif, c'est-à-dire 119 plutôt que 121, la différence serait encore très similaire, 19 patients au lieu de 21, mais cette différence n'aurait pas été significative, du point de vue statistique (P = 0,07).

Cela illustre donc que, très souvent, la « preuve » de l'efficacité d'un traitement repose sur quelques patients à peine, même si, comme dans l'exemple, 400 patients ont été randomisés, ce qui représente une étude assez importante pour la dépression. Il ne faut habituellement pas beaucoup de biais pour qu'un résultat non significatif devienne significatif. Parfois, les chercheurs ou les compagnies réinterprètent ou ré-analysent les données après avoir trouvé une valeur P supérieure à 0,05 jusqu'à ce qu'ils en obtiennent une qui soit inférieure à 0,05 à la place. Par exemple, ils décident que quelques patients de plus ont vu leur condition s'améliorer grâce à un médicament actif, ou quelques patients de moins avec le placebo, ou en excluant de l'analyse certains des patients randomisés[5]. Faire cela n'est pas une conduite scientifique honnête, mais comme on le verra aux chapitres 5 et 9, les entorses à la bonne conduite scientifique sont très répandues.

En dehors de pareille inconduite scientifique, un aveuglement insuffisant peut aussi faire croire que des médicaments inopérants sont efficaces. L'aveuglement n'est pas seulement important quand les patients s'évaluent eux-mêmes, mais aussi quand leurs médecins les évaluent. On mesure la dépression à l'aide d'échelles construites avec plusieurs items subjectifs, et il est évident que le fait de savoir quel traitement le patient reçoit peut influencer l'évaluation du médecin dans un sens favorable au médicament.

Cela a été démontré de façon convaincante en 2012 par Hróbjartsson et ses collègues en utilisant des études sur une variété de maladies qui comportaient aussi bien des évaluateurs de résultats aveuglés que non aveuglés. Un bilan des 21 études parmi celles-là, qui avaient pour la plupart utilisé des résultats subjectifs, a fait

ressortir que l'effet était exagéré de 36 % en moyenne (mesuré en rapport de cotes) quand des observateurs non aveuglés plutôt qu'aveuglés avaient évalué les résultats[6], Il s'agit d'un préjugé d'une ampleur inquiétante quand on considère que l'effet revendiqué pour la plupart des traitements qu'on utilise est bien inférieur à 36 %.

Ainsi, un essai à double insu qui n'est pas « aveuglé » de façon efficace peut exagérer sensiblement l'effet. On peut en faire la démonstration avec l'exemple de notre antidépresseur, en postulant pour simplifier que l'« aveuglement » a été brisé pour tous les patients. Pour calculer le rapport de cotes, on réorganise les chiffres de sorte qu'un rapport de cotes bas indique un effet bénéfique, ce qui est la convention (voir le tableau 4.2). Le rapport de cotes pour l'effet significatif est (79 • 100) / (121 • 100) = 0,65. Comme on prévoit que cet effet soit exagéré de 36 %, on peut estimer quel est le véritable effet. Un biais de 36 % signifie que le rapport entre le rapport de cotes préjugé et le vrai rapport de cotes est de 0,64. Donc, le vrai résultat est 0,65/0,64, soit un rapport de cotes de 1,02. Comme le rapport de cotes se situe maintenant autour de 1, cela signifie que le médicament antidépresseur ne fonctionne pas.

TABLEAU 4.2 Les mêmes résultats qu'au tableau 4.1. mais réorganisés

	Pas d'améliorat.	Amélioration	Total
Médicament	79	121	200
Placébo	100	100	200

Mon exemple était trop simplifié, étant donné qu'il est rare que l'aveuglement soit rompu pour tous les patients, mais l'exercice fait néanmoins réfléchir. Même si l'aveuglement n'est rompu que pour quelques patients, cela peut suffire pour qu'un résultat non significatif devienne significatif. D'ailleurs, Hróbjartsson et ses collègues ont souligné dans leur bilan que l'exagération de 36 % des effets du traitement associée à des évaluateurs non aveuglés était induite par la classification erronée du résultat de l'étude dans la médiane de seulement 3 % des patients évalués par étude (ce qui correspond à 12 patients sur le total des 400 de l'exemple).

Par conséquent, il suffit de rompre très légèrement

l'aveuglement pour transformer un médicament inefficace en un médicament qui semble être très efficace.

L'importance de cette conclusion pour les patients ne saurait être exagérée. La plupart des médicaments ont des effets secondaires visibles, il ne peut donc y avoir aucun doute que l'aveuglement est rompu pour plusieurs patients dans la plupart des essais comparatifs avec placebo. Quand on utilise des médicaments pour sauver des gens de la mort, il n'est pas important que l'aveuglement soit rompu, étant donné qu'on peut dire avec certitude que le patient est vivant ou pas. Toutefois, il est rare qu'on se trouve dans cette situation. Le plus souvent, on utilise des médicaments pour soulager les symptômes des patients ou pour diminuer le risque de complications de leur maladie, et les résultats du traitement sont très souvent subjectifs, par exemple le degré de dépression ou de schizophrénie, d'anxiété, de démence, de douleur, de la qualité de vie, des habiletés fonctionnelles (souvent appelées activités de la vie quotidienne), des nausées, de l'insomnie, de la toux ou de la dyspnée. Il peut même être assez subjectif de décider si un patient a fait une crise cardiaque (voir chapitre 5).

L'étude clinique randomisée est le modèle le plus fiable dont on dispose pour évaluer les traitements. Mais nous avons accepté beaucoup trop aisément que ce qui se dégage de ces expériences devrait être reçu comme vérité quand l'étude est à double insu et que son résultat principal est accompagné d'une valeur P significative.

Ce qui est si troublant à propos de cela c'est que tous les médicaments sont nocifs tandis que plusieurs des médicaments qu'on utilise n'ont aucune efficacité. Nous nuisons donc à un nombre immense de patients en toute bonne foi, étant donné que nos études randomisées ne permettent pas de déterminer quels sont les médicaments qui n'agissent pas.

Cela étant dit, on comprend facilement pourquoi les compagnies qui ont montré que leur médicament fonctionne pour traiter une maladie que le médicament était censé influencer en raison de son mécanisme d'action peuvent plus tard étudier le même médicament pour plusieurs autres maladies, sans aucun rapport avec la première, et découvrir que leur médicament fonctionne aussi pour

celles-là. La rupture de l'aveuglement est une des principales raisons qui font qu'il est beaucoup plus facile d'inventer de nouvelles maladies que d'inventer de nouveaux médicaments[7,8]. Il est facile de démontrer un effet quelconque sur une échelle simple ou plus élaborée laquelle peut, en plus, n'avoir que très peu de pertinence pour la clinique, tout en laissant la machine commerciale s'occuper du reste.

Un membre âgé de mon club de golf m'a un jour confié qu'il n'était pas certain que les comprimés qu'il prenait pour sa démence avaient un effet quelconque. Il se demandait s'il devrait arrêter de les prendre et me demanda conseil. Il est rare que je conseille un patient, vu que je ne suis pas leur médecin, ni un spécialiste du domaine en question, et que je n'ai aucune connaissance de leurs antécédents médicaux ni de leurs préférences. Cependant, il me confia aussi qu'il était ennuyé par les effets secondaires du médicament et par son prix élevé. Étant donné que l'effet des médicaments antidémence n'est pas impressionnant et qu'il a été établi par des études commanditées par l'industrie et truffées de résultats très subjectifs, et vu les nombreuses autres infractions trouvées dans les études de l'industrie, j'ai fait une exception. Je lui ai dit que si j'étais à sa place, je ne prendrais pas le médicament. Comme sa démence était assez avancée, je doute qu'il ait suivi mon conseil, qu'il a probablement oublié.

L'absence d'un aveuglement efficace devrait rendre les médecins beaucoup plus méfiants qu'ils ne le sont ; ils devraient attendre et voir ce qui arrive, y penser à deux fois avant de prescrire des médicaments aux patients, écrire dans leurs notes ce qu'ils souhaitent obtenir exactement en utilisant un médicament et dans quel intervalle, et se rappeler d'arrêter le médicament quand l'objectif n'est pas atteint.

Un bon moyen de voir que peu de patients seront aidés par les médicaments que nous leur donnons − même quand on choisit de croire aveuglément les résultats des études − consiste à convertir les taux d'amélioration en nombre de patients à traiter (NPT). Par conséquent, si l'on croit que 60% des patients qui reçoivent des antidépresseurs s'améliorent et que 50% de ceux qui ont le placebo s'améliorent, le NPT est 1/ / (60% - 50%) = 10.

Cela signifie que pour chaque 10 patient traité à l'aide d'un antidépresseur, un seulement en tirera quelque bienfait. Si l'on accepte que tout effet placebo est tellement minuscule qu'on peut l'ignorer[3], cela indique de plus que cela ne faisait aucune différence pour les neuf autres patients d'avoir reçu un médicament, en dehors du coût d'achat et des effets secondaires. Même quand on refuse d'accepter les découvertes qui montrent l'efficacité habituelle des placébos, il serait encore vrai de dire que très peu de patients profitent d'un médicament antidépresseur. C'est bien pire que cela en réalité, non seulement en raison de l'absence d'aveuglement efficace mais aussi parce que la différence de 10% est dérivée des études de l'industrie qui ont été conçues soigneusement pour recruter les types de patients les plus susceptibles de répondre au traitement (voir le chapitre 17)[9]. Dans la pratique, le NPT est beaucoup plus élevé que 10.

En concentrant notre attention sur la prophylaxie, c'est-à-dire sur les citoyens en bonne santé plutôt que les patients atteints d'une maladie, le NPT devient beaucoup plus imposant. Les statines sont des médicaments très populaires, étant donné qu'ils font baisser le cholestérol, et un essai de 1994 a démontré que quand des patients dont le risque d'infarctus est très élevé reçoivent de la simvastatine pendant cinq ans, il faudra traiter 30 patients pour éviter un décès[10]. C'est impressionnant, sauf que la simvastatine était très dispendieuse dans les années 1990 alors qu'elle était un médicament breveté. J'ai donc regardé le tableau 1 de l'article, qui décrivait les patients inscrits. Bien que 80 % d'entre eux avaient déjà fait une crise cardiaque avant de commencer l'étude, seulement le tiers suivaient un traitement avec de l'aspirine, bien que cela sauve des vies. De plus, un quart étaient des fumeurs bien qu'ayant tous souffert soit d'une angine de poitrine, soit d'une crise cardiaque. Ainsi, on aurait pu sauver beaucoup de vies à très peu de frais en rappelant aux médecins que leurs patients devraient recevoir de l'aspirine, et aussi qu'ils devraient leur parler un peu plus d'arrêter de fumer. Même les conversations brèves ont un effet sur les fumeurs[11].

On commercialise présentement les statines avec beaucoup d'empressement auprès de la population en santé, aussi bien de la part de l'industrie que de certains médecins enthousiastes, mais

l'effet positif est très faible quand les statines sont utilisées pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires. En combinant les données provenant de huit études dans une évaluation Cochrane, les chercheurs ont trouvé que les statines réduisaient la mortalité générale de 16 %[12]. Cela semble être un effet impressionnant, et c'est d'ailleurs ainsi que l'industrie pharmaceutique publicise ses découvertes. Toutefois, cela ne dit pratiquement rien à propos des bienfaits propres à la prophylaxie, étant donné qu'on ignore le taux de mortalité parmi ceux qui n'ont pas pris de statine. Les auteurs rapportent que 2,8% des participants de l'étude sont décédés (notez que je ne désigne pas les bien-portants comme des patients, vu qu'ils ne sont pas des patients). Ce qui manquait dans cette évaluation, c'était le NPT. Une réduction de 16 % pour un taux de 2,8 % nous donne un taux de 2,35 % et un NPT de 1/ /(2,80 % - 2,35 %) = 222.

Pour comprendre ce que ce résultat signifie, il est nécessaire de lire attentivement et entièrement l'évaluation. Il ressort que l'âge moyen des participants était de 57 ans et qu'ils n'étaient pas en si bonne santé qu'on le croyait au départ. Certains essais ne recrutèrent que des patients atteints de diabète, de d'hypertension, ou présentant une augmentation des lipides et certains inclurent en plus des patients avec des antécédents de maladie cardiovasculaire. De plus, le taux de fumeurs variait de 10 % à 44 % dans les essais qui fournissaient des données à ce sujet. Il est aussi nécessaire de savoir après combien de temps les bienfaits se sont manifestés, et la plupart des études s'échelonnaient sur plusieurs années. Enfin, j'essaie toujours de savoir si les essais ont été commandités par l'industrie ou financés par les fonds publics, en raison du fait que de nombreux essais de l'industrie ne sont jamais publiés quand les résultats sont décevants. Seul un des essais fournissant des données sur la mortalité de toutes causes a été financé publiquement. Il me semble qu'une réduction de 16 % de la mortalité totale est très exagérée, ce que les auteurs de la révision ont confirmé dans la section discussion. Par exemple, une grande étude financée publiquement, l'étude ALLHAT-LLT, non incluse dans l'évaluation parce que plus de 10 % des patients avaient une maladie cardiovasculaire antérieure, ne trouva pas de réduction de la mortalité, pour un rapport de risque de 0,99 (intervalle de confiance à 95 % allant de 0,89 à 1,11, ce qui

signifie qu'on est certain à 95 % que l'effet véritable se situe quelque part entre une réduction de 11 % et une augmentation de 11 % de la mortalité totale).

Les auteurs ont conseillé la prudence dans l'utilisation des statines pour la prévention primaire en argumentant que certains essais avaient été arrêtés trop tôt quand l'avantage était important, et qu'il était courant de publier les résultats de façon sélective. Ils ajoutèrent que plusieurs essais n'avaient rapporté aucun effet secondaire, bien qu'il soit peu probable qu'il n'y en ait pas eu. Malheureusement, le résumé de la révision, qui est la seule partie que la plupart des gens lisent, donne une impression différente. Le résumé souligne qu'il y a eu une réduction de la mortalité totale et qu'il n'y avait aucune preuve de quelque dommage significatif causé par la prescription de statines, ou d'effets sur la qualité de vie, et qu'il n'y avait pas trop de douleur musculaire.

Cette information n'est pas digne de foi. Les statines causent de la douleur et de la faiblesse musculaire, et je me réfère une fois encore à mon expérience sur le terrain de golf. Un de mes partenaires, un scientifique physicien, me dit qu'il devait prendre une statine pour le reste de ses jours parce qu'il avait fait une crise cardiaque. Cela l'incommodait drôlement, et sa douleur aux muscles lui rendait difficile le parcours des 18 trous. Il fit aussi remarquer que tous ceux qu'il connaissait qui prenaient des statines souffraient soit de douleurs ou de faiblesse musculaires, ou des deux. Il avait consulté la documentation scientifique et il demeurait perplexe de constater que très peu de participants des essais cliniques avaient rapporté de la douleur musculaire. C'est là que je lui ai révélé être moi-même un chercheur dans le domaine médical, et il m'a demandé pourquoi il y avait un si grand écart entre ce que les patients ressentent et ce que la documentation dit. J'ai expliqué toute l'étendue de la manipulation des essais par l'industrie pharmaceutique, en particulier ce qui concerne les dangers de leurs médicaments. Il n'a pas été le moindrement surpris.

En réalité, l'expérience vécue pas mon partenaire de golf était plus proche de la vérité que les études randomisées. En 2012, j'ai trouvé un article traitant de l'impact des statines sur l'énergie et la fatigue à l'effort[13]. On y affirmait que, bien que plusieurs rapports d'observation aient évoqué de la fatigue et de la fatigue à l'effort

lors de l'utilisation de statines, aucune étude randomisée n'avait porté sur cette question. L'article rapportait les résultats d'une de ces études selon laquelle 20 % des hommes et 40 % des femmes avaient connu une aggravation en termes de fatigue ou de fatigue à l'effort. Je n'ai jamais entendu aucun de mes collègues enthousiastes préconisant que la plupart d'entre nous devrions prendre une statine pour le reste de notre vie, peu importe notre taux de cholestérol, faire quelque commentaire que ce soit à ce propos. En fait, leurs arguments pour inciter la population à prendre des statines sont quelles sont efficaces et sans aucun effet secondaire.

Pour beaucoup de médicaments, il est relativement facile de surmonter le problème fondamental de la rupture de l'aveuglement par les effets secondaires en utilisant de soi-disant « placébos actifs ». Le terme peut porter à confusion, étant donné que l'idée n'est pas que le placebo devrait renfermer une substance active contre la maladie, mais plutôt une substance qui cause un effet secondaire similaire à celui du médicament actif. Dans les cas des antidépresseurs, les essais ont été effectué avec un placebo contenant de l'atropine, qui rend la bouche sèche tout comme les médicaments actifs. Comme prévu, ces essais ont montré une différence considérablement inférieure entre le médicament et le placebo que les essais qui n'ont pas utilisé un « placebo actif »[14].

Le biais introduit par un aveuglement inadéquat peut être aggravé par le fait que les médecins et les patients ne font pas toujours ce que l'on attend d'eux. Les psychiatres sont habituellement rémunérés au nombre de patients inscrits et il est possible qu'ils ne se soucient pas toujours de passer en revue tous les items de l'échelle de la dépression d'Hamilton avec le patient, étant donné que cela prend du temps, mais peuvent s'en remettre à leur impression générale pour évaluer certains des items sans poser la question, ou encore le faire plus tard en faisant appel à leur mémoire[9].

Certains patients participent à des essais sur la dépression sans même être déprimés, pour empocher l'argent, comme en témoigna un jour une personne en bonne santé à un médecin au cours d'un voyage en train[15]:

> Je ne suis pas déprimé [...] les essais sont annoncés, les meilleurs paient environ 100 livres sterling par jour aux volon-

taires. Pour un essai de 20 jours, cela fait 2 000 livres sterling... et c'est toujours agréable de retrouver ses vieux copains.

Les essais à l'atropine ont été effectués il y a longtemps, et les « placébos actifs » ne sont plus utilisés. Il en est ainsi pour une raison claire. La plupart des essais comparatifs avec placebo sont effectués par les compagnies pharmaceutiques qui n'ont aucun intérêt à montrer que leurs médicaments n'agissent pas. Je crois qu'on devrait exiger des placébos actifs et refuser catégoriquement d'approuver des médicaments en se fiant aux essais avec des placébos conventionnels, du moins dans les domaines où les effets escomptés sont modestes et les résultats subjectifs.

Les compagnies vont plus loin que ça. Elles refusent souvent de fournir des placébos inactifs à des chercheurs indépendants qui souhaitent faire leurs propres études[16]. Quand *Novo Nordis* a fait cela, le chercheur n'avait pas d'autre option que de faire l'étude sans placebo, ce qui a été critiqué comme une grande faiblesse de l'étude au moment de sa publication. Dans un autre cas, *Novo* a exigé que les auteurs laissent tomber leur idée d'étudier l'effet sur la réduction du poids de la liraglutide (Victoza, un médicament utilisé dans le cas du diabète). De plus, la compagnie a exigé des changements à la partie de leur étude qui portait sur un effet bénéfique potentiel sur le psoriasis. Il est possible que le fait que *Novo* essayait de faire approuver le Victoza pour le traitement de l'obésité ait joué un rôle dans cette affaire, et des chercheurs indépendants devaient obtenir d'autres résultats, ou relever d'autres dangers, que ce qui était rapporté par Novo, ce qui ne serait pas un avantage pour la compagnie.

Les compagnies pharmaceutiques peuvent essayer d'éviter d'avoir la réputation d'être peu coopératives en demandant des sommes ridicules pour les placébos, bien que leur coût de production soit très près de zéro, car elles savent que les chercheurs universitaires n'obtiendront pas de fonds publics pour de pareils excès. Dans un cas particulier, la plus grosse compagnie pharmaceutique du monde a dit que les placébos coûteraient environ 40000 euros, ce qui a suffi pour bloquer un essai par ailleurs bien motivé.

Il importe de retenir ceci : les médecins et les patients aident les

compagnies avec leurs essais mais les compagnies refusent d'aider les médecins et les patients avec les leurs. Cette asymétrie est immorale, tout comme il était immoral que les puissances impériales exploitent les colonies. On devrait rendre obligatoire pour les compagnies de fournir des placébos à faible coût pour la recherche indépendante, soit le coût de production, comme condition pour qu'un médicament soit autorisé à la mise en marché.

Les compagnies pharmaceutiques peuvent faire avorter des études importantes qui menacent leur revenu d'autres manières. La ciprofloxacine est un antibiotique qui a tendance à développer une résistance. En 2001, quand un bactériologiste a demandé à Bayer de l'approvisionner en ciprofloxacine pure pour ses recherches sur la résistance aux antibiotiques, on lui a demandé de signer un document déclarant qu'il ne publierait pas sans la permission écrite de Bayer. Il s'adressa à la Commission européenne, mais on lui répondit que la seule chose que la Commission pouvait faire était de rappeler aux compagnies que « ce type de recherches est potentiellement dans l'intérêt public »[17]. Ici encore, on ne devrait pas accepter cette situation et faire en sorte qu'il soit obligatoire pour les compagnies de fournir le médicament pur au coût de fabrication pour des recherches indépendantes. J'ai entendu plusieurs histoires de refus net de donner ou de vendre un échantillon de médicament pur.

5. LES ESSAIS CLINIQUES, LA RUPTURE DU CONTRAT SOCIAL AVEC LES PATIENTS

> *Si les essais cliniques deviennent une entreprise commerciale au sein de laquelle l'intérêt personnel prévaut sur l'intérêt public et les désirs prennent le dessus sur la connaissance, alors le contrat social permettant la recherche sur des sujets humains en échange d'avancées médicales est rompu.*
>
> Dr Jonathan Quick, OMS (Organisation mondiale de la santé), Directeur, Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques[1]

Le contrat social entre les chercheurs et les patients a été rompu bien avant la mise en garde du directeur de l'OMS, en 2002. L'épidémiologiste Jan Vandenbroucke a décrit pourquoi les essais pharmaceutiques commandités par l'industrie ne constituent pas de la recherche mais du marketing[2]:

> Dans la recherche clinique ou épidémiologique habituelle, les études sont reproduites par d'autres, dans des contextes différents et avec des moyens différents, en cherchant des partialités, des failles, et des façons d'y remédier, en discutant sans cesse pour déterminer si l'on a remédié aux partialités ou non. C'est l'essence d'un débat scientifique ouvert à la critique, qui constitue la seule garantie de progrès. Cela n'est plus possible avec les produits pharmaceutiques, car le monopole de l'industrie pharmaceutique sur les études de ses propres produits donne constamment lieu à des études unilatérales qui ne peuvent plus être remises en doute par des études provenant d'ailleurs. Par ailleurs, il est impossible de déterminer l'unilatéralité à partir des archives, c'est-à-dire des articles publiés. Sans la possibilité d'un débat ouvert, la

science cesse tout simplement d'exister toutes les données soumises aux responsables des agences du médicament, devraient être rendues publiques puisque ces données sont différentes de ce qui se trouve dans les articles publiés. Mieux encore, du financement indépendant devrait être alloué pour de la recherche clinique.

Le philosophe de la science Karl Popper serait arrivé à la même conclusion[3]. Dans *La société ouverte et ses ennemis,* il décrit la société fermée et totalitaire comme un état ordonné de manière rigide au sein duquel la liberté d'expression et la discussion des enjeux cruciaux sont impitoyablement réprimées.

La plupart du temps, quand j'ai essayé de publier des vérités gênantes sur l'industrie pharmaceutique, j'ai eu affaire aux avocats du périodique, et même après avoir documenté que tout ce que je dis est correct et a déjà été dit ailleurs par d'autres, il est déjà arrivé qu'on ampute des segments importants de mon texte, ou que l'article soit rejeté pour nul autre motif que la hantise des poursuites judiciaires. C'est une des raisons qui m'ont poussé à écrire ce livre, car j'ai découvert que j'ai les coudées beaucoup plus franches quand j'écris des livres.

Popper aurait vu l'industrie pharmaceutique comme un ennemi de la société ouverte[3]. La science rigoureuse doit s'exposer au risque d'être falsifiée et l'on doit protéger cette pratique contre ceux qui tentent d'entraver la compréhension scientifique, comme c'est le cas lorsque l'industrie intimide ceux qui découvrent les dangers de ses médicaments (voir le chapitre 19). Le fait de protéger les hypothèses à l'aide de modifications ponctuelles, comme des changements non déclarés aux résultats mesurés ou sur le plan d'analyse après que le commanditaire a pris connaissance des résultats, ou en concevant des essais qui les rendent à l'épreuve de toute réfutation, placent les hypothèses au même niveau que la pseudoscience[3].

Dans les services de santé, la société démocratique ouverte est devenue une oligarchie de corporations dont les intérêts sont au service de l'impératif du profit de l'industrie et dictent les politiques publiques, y compris celles des organismes de réglementation anémiés. Nos gouvernements n'ont pas réussi à réglementer une

industrie qui est devenue de plus en plus puissante et omnipotente et ils n'ont pas su protéger l'objectivité scientifique ni la curiosité universitaire des pressions du commerce.

Au cours de la première moitié du XXe siècle, les médicaments étaient très mal étudiés avant d'être admis sur le marché. Il n'existait aucune exigence imposant de démontrer l'existence d'un effet thérapeutique ou prophylactique. Ce qui importait le plus, c'était qu'ils ne soient pas trop toxiques, et même cela ne faisait pas l'objet d'un examen adéquat. À cause de cet état de fait, plusieurs catastrophes pharmaceutiques sont survenues et de nombreux médicaments dangereux furent retirés du marché après avoir blessé ou tué beaucoup de gens.

La tragédie de la thalidomide a marqué un tournant de la régulation des médicaments. Le médicament, produit par le fabricant allemand Grünenthal, était commercialisé pour une vaste gamme d'indications y compris la nausée pendant la grossesse, bien qu'il n'eût pas été testé adéquatement sur des animaux gravides[4]. En peu de temps, les premiers signalements d'enfants nés avec une infirmité extrêmement rare, la phocomélie, qui signifie l'absence d'un segment au niveau des bras ou des jambes, furent soumis à Grünenthal. La compagnie ignora les signalements et n'entreprit aucune action, bien que les signalements aient continué à survenir.

Ce fut un exemple classique de profits l'emportant sur les patients. Il n'importait pas de connaître à quel point les enfants étaient infirmes ni combien d'infirmes il y avait, aussi longtemps que la compagnie réussissait à garder les signalements secrets.

Aux États-Unis, une scientifique astucieuse de la FDA éprouvait des inquiétudes à propos du médicament et refusa de recommander son approbation. Grâce au bon positionnement de sa détermination, le médicament ne s'est jamais rendu sur le marché américain, mais les citoyens n'en furent pas complètement épargnés vu que la compagnie avait distribué des échantillons du médicament partout dans le pays, même s'il n'avait pas encore été approuvé. La thalidomide a été retirée à l'échelle du globe en 1962 et le drame imposa l'exigence d'études approfondies sur des animaux, et également celle que les nouveaux médicaments devaient avoir démontré leur efficacité dans des essais randomisés. Ces exigences

eurent un impact majeur sur l'efficacité et l'innocuité des nouveaux médicaments. Les patients pouvaient désormais avoir une plus grande confiance quant à l'efficacité des médicaments que leur médecin avait prescrits. Cependant, il restait d'innombrables médicaments qui n'avaient pas été testés adéquatement et qui étaient toujours utilisés couramment. Il a fallu des décennies avant que la plupart de ces médicaments disparaissent, et certains d'entre eux sont encore là de nos jours, bien qu'on ignore toujours leur efficacité et les risques qu'ils comportent.

Armée de ses nouveaux pouvoirs, la FDA n'entreprit alors rien qui puisse faire sourciller l'industrie pharmaceutique. Elle accoucha d'une nouvelle catégorisation des médicaments en exigeant des fabricants qu'ils impriment en petits caractères la mention « La FDA a déterminé que ce produit est « possiblement efficace ». Il aurait certainement été plus honnête de dire que les vieux produits étaient susceptibles d'être inefficaces plutôt que de berner le public. L'épidémiologiste des médicaments Jerry Avorn a expliqué ce que cela voulait vraiment dire[5] :

> Il n'existe pas le moindre soupçon de preuve solide sur toute la planète qui suggère que ce médicament soit d'une utilité quelconque pour quelque objectif qui soit connu des hommes ou des bêtes, mais le fabricant a demandé et obtenu des années supplémentaires pour l'étudier, et nous ne disposons pas de l'autorité politique nécessaire pour le retirer du marché jusqu'à ce que ce processus interminable de lâcheté institutionnelle arrive à son terme.

La motivation principale derrière les essais randomisés consistait à faire en sorte que les médicaments inutiles ne se rendent pas sur le marché. Cependant, il y avait un problème relatif aux exigences réglementaires, problème auquel nous sommes toujours confrontés, 50 ans plus tard. Tout ce dont on a besoin pour démontrer qu'un médicament est efficace, c'est de trouver un effet significatif statistiquement dans deux essais comparatifs avec placebo. Comme je l'ai démontré au chapitre précédent, il arrive souvent que cela survienne avec des médicaments n'ayant aucun effet bénéfique.

Les compagnies pharmaceutiques donnent l'impression qu'

elles suivent les règles, faisant mine de suivre les directives des bonnes pratiques cliniques et autres exigences des études randomisées, par exemple, utiliser des procédures adéquates de randomisation et d'aveuglement, et contrôler les sites de l'étude pour s'assurer que ce qui est rapporté à la compagnie est exact.

Toutefois, plusieurs moyens permettent à une compagnie pharmaceutique de manipuler ses essais cliniques pour garantir que les résultats seront utiles à sa force de vente, peu importe ce qu'une approche scientifique honnête aura démontré. Les manipulations sont courantes et graves au point où l'un de mes collègues a déclaré qu'on devrait tenir les rapports de recherche publiés par l'industrie pour rien d'autre que des publicités pour mousser ses médicaments. Ce à quoi j'ai fait remarquer que les essais de l'industrie ne satisfont même pas les exigences de l'UE en matière de publicité[6]:

> Nul ne peut diffuser une annonce publicitaire concernant un médicament pertinent à moins que cette annonce encourage l'utilisation rationnelle du produit en le présentant d'une manière objective qui n'exagère pas ses propriétés.

Il n'est guère surprenant que l'industrie pharmaceutique manipule ses résultats. La différence entre une analyse honnête des données et une autre qui ne l'est pas peut valoir des milliards d'euros sur le marché mondial (voir l'étude CLASS au chapitre 14). Par conséquent on ne peut objectivement s'attendre à ce que l'industrie s'emploie à faire de la recherche désintéressée sur ses propres produits, pour prouver que son nouveau médicament est meilleur qu'un placebo ou d'autres solutions beaucoup moins coûteuses. Si l'industrie avait vraiment cet objectif en tête, elle exposerait ses médicaments à des risques en les comparant à des « placébos actifs » et elle laisserait des chercheurs indépendants se charger d'effectuer les essais.

Les meilleurs médicaments pourraient n'être que ceux dont les données ont été tripotées de la manière la plus éhontée. Le biais est d'ailleurs souvent déjà introduit dans la conception de l'étude, mais les médecins indépendants qui remettent en cause le modèle peuvent être congédiés et peuvent également se forger une réputation négative parmi les autres compagnies pharmaceutiques pour raison de refus de « coopérer »[7].

Une des meilleures garanties dont on dispose contre les résultats malhonnêtes consiste à mettre en place un comité d'arbitrage central et travaillant en aveugle quant à l'identité des médicaments, qu'on charge de décider si un événement indésirable s'est produit ou non. Toutefois, si l'on alimente ce comité d'informations tripotées et déformées par le commanditaire, le comité finira par apposer son sceau de qualité sur un essai trompeur. C'est ce qui semble s'être produit pour trois essais cardiovasculaires importants qui furent tous publiés dans le périodique préféré de l'industrie pharmaceutique, le *New England Journal of Medicine*[8,10]. Un groupe de chercheurs indépendants a comparé les nombres de crises cardiaques rapportées par le comité d'arbitrage central dans les publications avec ceux qui avaient été signalés à la FDA pour les mêmes essais[11]. Il s'avère que ce qui a été publié était sérieusement trompeur et favorisait le médicament du commanditaire au détriment du médicament de comparaison dans les trois cas.

Les noms des médicaments, des essais et des commanditaires étaient le prasugrel (TRITON, Daiichi Sankyo et Eli Lilly)[8], la rosiglitazone (RECORD, GlaxoSmithKline)[9], et le ticagrelor (PLATO, AstraZeneca)[10]. Par comparaison avec les archives de la FDA des sites des études individuelles, le comité a plus que doublé la différence entre le médicament commandité et le comparateur dans les essais TRITON et PLATO, respectivement de 72 à 145 et de 44 à 89 crises cardiaques, tandis que dans l'essai RECORD, les crises cardiaques ont chuté de 24 à 8, ce qui était aussi au bénéfice du commanditaire[11].

Ces différences sont vraiment remarquables. La probabilité que la différence plus importante de l'essai PLATO soit le fruit du hasard est tellement faible quelle se produira seulement dans un essai sur cinq millions[11], soit environ une fois tous les 20 milliards d'années, ce qui est plus long encore que l'existence de l'univers. Dans l'essai TRITON, la définition de la crise cardiaque a été changée pour devenir beaucoup plus large vers la fin de l'essai, ce qui fit grimper le taux de crises cardiaques au niveau sans précédent de 10 % pour le médicament de contrôle, ce qui est aussi très suspect. Enfin, un scientifique de la FDA a démontré que la décision concernant les événements de l'essai RECORD était aussi sérieusement compromise (voir le chapitre 16).

Dans un passé pas si lointain, la situation était meilleure. Des chercheurs cliniques indépendants et issus du monde universitaire jouaient un rôle pivot dans la conception de l'étude, le recrutement des patients, et l'interprétation des données dans les essais cliniques[12]. Il y a vingt-cinq ans, j'ai dirigé les essais du Nordic Coordination Office for AIDS, et après avoir effectué un essai commandité par les Nordic Medical Research Councils[13], nous avons négocié avec une compagnie pharmaceutique pour effectuer un essai avec le produit de la compagnie, commandité par la compagnie. Au cours d'une réunion avec les représentants de la compagnie et des chercheurs universitaires de partout dans le monde, j'ai suggéré un changement au protocole de l'essai, qui était dans l'intérêt du patient, étant donné qu'il aborde l'impact − indubitablement négatif − des médicaments sur la qualité de vie des patients. À mon grand étonnement, un professeur australien observa que ma proposition n'allait pas dans le sens des intérêts de la compagnie. J'étais tellement abasourdi de découvrir qu'un chercheur universitaire qui allait recruter des patients se comportait de la sorte que je me souviens encore de son nom : David Cooper. À la pause-café, j'ai discuté de l'affaire avec quelques-uns de mes collègues qui étaient tout aussi estomaqués que moi que Cooper semble placer les profits avant les patients, et l'un d'eux essaya de deviner quelle somme d'argent il avait reçu comme « consultant » pour la compagnie.

En bout de ligne, nous avons décidé d'effectuer un autre essai d'envergure sur le SIDA dans les pays nordiques seulement, financé par Bristol-Myers Squibb qui respectait le fait que notre liberté d'universitaires n'était pas à vendre. Nous avons tout effectué nous-mêmes. Nous avons écrit le protocole, surveillé l'essai, procédé à l'analyse et rédigé le rapport pour publication, après quoi j'ai visité les quartiers généraux de la compagnie au Connecticut et fait état de nos résultats[14]. La compagnie n'a jamais interféré avec rien de ce que nous avons fait. C'était un rare exemple de ce que je considère être la façon idéale de collaborer avec une compagnie pharmaceutique.

De nos jours, les chercheurs universitaires ont peu, voire rien à dire sur le devis des essais, n'ont aucun accès aux données brutes et seulement une participation limitée au moment d'interpréter les

données[12]. Un dicton communément attribué à Staline prétend que ceux qui votent ne décident rien tandis que ceux qui comptent les votes décident de tout. L'industrie pharmaceutique a détourné les essais cliniques à des fins de commercialisation, travestissant la recherche clinique en mauvaise farce, utilisant un outil puissant à mauvais escient, trahissant ainsi la confiance et l'altruisme dont font preuve les patients quand ils se portent volontaires pour participer aux essais[12].

Nous avons étudié les lacunes de la liberté universitaire et de l'honnêteté d'enquête scientifique. En 1994-1995, les comités d'éthique de recherche de Copenhague ont approuvé 44 études commanditées par l'industrie, qui ont ensuite été réalisées et publiées. Il était clairement énoncé dans 22 des 44 protocoles d'étude que le commanditaire était propriétaire des données ou devait approuver le manuscrit ou les deux[15]. Pas un seul des 44 rapports ne mentionnait quoi que ce soit à propos des chercheurs cliniques ayant participé aux études avec les mains liées et qui avaient en réalité accepté que si les résultats ou leur interprétation ne plaisaient pas au commanditaire, ils ne seraient jamais publiés.

Quand nous avons proposé nos résultats au *JAMA*, on nous a servi l'excuse habituelle de l'industrie selon laquelle il s'agit de vieilles études et que cela va bien mieux maintenant. En accord avec le rédacteur en chef, nous avons donc échantillonné un nouvel ensemble de protocoles de l'année 2004, pour des études qui étaient en cours. Les pratiques de l'industrie ne s'étaient pas améliorées; la situation était pire qu'auparavant. On comptait 27 protocoles sur 44 qui déclaraient la propriété des données ou le contrôle de la publication, un résultat semblable à 1994-1995, mais il semblait que l'industrie tentait désormais de cacher ce qu'elle faisait. Treize des nouveaux protocoles mentionnaient des ententes de publications séparées avec les chercheurs, à la différence d'aucune mention dans les protocoles de 1994-1995. En outre, aucune de ces ententes secrètes n'était disponible dans les documents déposés aux comités d'éthique de recherche.

Pour des raisons de confidentialité, on nous a seulement permis de voir les pages des nouveaux protocoles qui traitaient des droits de publication. Dans le cas des vieux protocoles, nous avions accès à tout et il était clair que les commanditaires exerçaient un contrôle

serré sur leurs essais. Il était mentionné dans 16 protocoles que le commanditaire avait accès aux données par accumulation, par exemple, dans des analyses provisoires et par la participation aux comités de surveillance de la sécurité des données. Un seul article provenant de ces études faisait mention d'un accès de ce genre. Seize autres protocoles précisaient que le commanditaire avait le droit d'interrompre l'essai à tout moment, peu importe le motif ; un détail qu'aucune publication de ces essais a cru bon de mentionner. Le commanditaire avait donc le contrôle potentiel d'une étude en cours pour 32 (73 %) de ces études. Quand le commanditaire peut jeter un coup d'œil à répétition sur les données à mesure qu'elles s'accumulent, il y a un risque que l'essai soit interrompu quand cela fait l'affaire du commanditaire. Les essais présumément interrompus de façon prématurée pour avoir été positifs ont exagéré l'effet de 39 % par comparaison aux essais portant sur la même intervention qui n'avaient pas été interrompus prématurément[16].

Aucun des protocoles ni aucune des publications provenant des essais ne déclarait que les experts cliniques avaient eu accès à toutes les données produites dans les études ou qu'ils détenaient la responsabilité finale de la décision de soumettre à la publication sans requérir l'approbation du commanditaire.

Ces découvertes sont profondément inquiétantes. Dans les protocoles que nous avons examinés, un commanditaire avait la possibilité d'empêcher la publication dans la moitié des essais, et pouvait recourir à une multitude d'obstacles pratiques et légaux dans la plupart des autres. Des sondages auprès de facultés de médecine aux États-Unis[17,18] ont montré qu elles s'adonnent fréquemment à des recherches commanditées par l'industrie qui ne respectent pas les consignes éditoriales sur la conception des essais, l'accès aux données et les droits de publication[19].

Un sondage daté de 2005 était particulièrement choquant. Il montrait que 80 % des facultés de médecine accepteraient une entente concernant un essai multicentrique qui donnerait la propriété des données au commanditaire, et que 50 % laisseraient le commanditaire rédiger les résultats pour publication et permettraient aux experts cliniques de réviser le manuscrit et de suggérer des révisions[18]. La propriété des données était un enjeu délicat *; 25%* ont répondu que les négociations avaient été très ardues.

Même *après* que le contrat eut été ratifié, 82 % des facultés de médecine ont connu des difficultés sur une période de cinq ans, et dans un cas, le commanditaire a refusé d'envoyer le paiement final parce qu'il n'aimait pas les résultats !

Les chercheurs n'ont pas pu étudier directement les ententes des essais puisque les commanditaires exigent habituellement des institutions quelles les gardent confidentielles. Il est probable que l'étendue des problèmes ait été sous-estimée, étant donné qu'il est incommode d'admettre dans une entrevue téléphonique enregistrée que votre propre institution accepte des pratiques très douteuses. Néanmoins, 69 % des administrateurs ont dit que la compétition féroce pour obtenir des fonds pour la recherche avait créé des pressions sur eux pour compromettre les conditions dans le contrat.

Cette étude montre que la recherche pharmaceutique universitaire aux États-Unis a été presque entièrement corrompue par l'industrie. Les compagnies magasinent entre les différents centres universitaires et choisissent ceux qui sont les moins désireux de soulever des questions épineuses. *L'Association of American Medical Colleges* a tenu des pourparlers avec des dirigeants des compagnies pharmaceutiques pour explorer le développement de termes contractuels standardisés, mais les discussions ont été rompues quand les directeurs des compagnies pharmaceutiques se sont dérobés[19].

Voici un exemple des conséquences de la corruption. En 2003, la FDA passait en revue des données non publiées tirées d'études en sa possession concernant l'utilisation des ISRS (inhibiteurs sélectifs de réabsorption de la sérotonine) par les enfants et les adolescents pour voir si les médicaments augmentaient le risque de suicide. Les universitaires des facultés de médecine qui avaient publié des résultats positifs à propos de ces médicaments étaient inquiets et firent paraître un rapport en janvier 2004 qui défendait l'efficacité des médicaments et disputait les preuves que leur utilisation augmentait le comportement suicidaire. Par la suite, cependant, la FDA a déterminé qu'un tel risque existait (voir le chapitre 18). Les chercheurs universitaires avaient communiqué avec les compagnies pour accéder aux données qu'ils avaient eux-mêmes générées, mais certaines compagnies pharmaceutiques refusèrent de leur remettre les données. Il était impossible de contester la décision puisque les

facultés de médecine, en acceptant d'effectuer les essais, avaient ratifié des ententes avec les fabricants de médicaments qui assuraient la confidentialité des données[19].

D'après les principes volontaires des *Pharmaceutical Research and Manufacturer of America*, les commanditaires sont propriétaires de la base de données de l'étude et

> ont toute la discrétion pour déterminer qui aura accès à la base de données. Les commanditaires font un résumé des résultats de l'étude qui sera disponible pour les experts cliniques. De plus, tous les experts cliniques qui ont participé à l'essai clinique multicentrique seront en mesure d'examiner les tables statistiques, chiffres et rapports pertinents à l'étude dans son ensemble, aux installations du commanditaire, ou à tout autre emplacement mutuellement convenable[20].

Ne trouvez-vous pas effrayant que les seules personnes au monde qui ont vu l'ensemble de données des essais de l'industrie sont employées par les compagnies ? Moi si.

Quand, malgré toutes les précautions, un désastre se produit et les résultats montrent que le médicament du concurrent est supérieur, le moyen le plus court de s'en sortir est de faire disparaître l'essai. Un initié de l'industrie m'a confié un jour qu'en pareil cas les experts cliniques étaient informés que, malencontreusement, la compagnie avait bousillé la randomisation, de sorte qu'il était impossible de savoir quel patient avait reçu lequel des deux médicaments anticancéreux comparés. Cela mit un terme à toute discussion à propos de la publication avant même de commencer.

La situation s'est considérablement détériorée. En 1980, 32 % de la recherche biomédicale aux États-Unis était financée par l'industrie, et en 2000, c'était 62 %[21]. Actuellement, la plupart des essais sont commandités par l'industrie, aussi bien dans l'UE qu'aux États-Unis[18,22]. Cependant, la proportion des projets de l'industrie qui va aux centres universitaires de santé a chuté dramatiquement, de 63 % en 1994 à 26 % en 2004[20]. Ce sont maintenant surtout des compagnies privées, les soi-disant organismes contractuels de recherche (OCR), qui dirigent les essais et certains d'entre eux travaillent aussi avec les départements du marketing et

de la publicité ; un signe parmi tant d'autres que les essais de l'industrie sont des coups de marketing.

Pour être en mesure de rivaliser avec les OCR, les centres universitaires de santé ont mis sur pied des bureaux d'essais cliniques et courtisent ouvertement l'industrie, en offrant les services de leurs corps professoral et un accès libre aux patients[23]. Ainsi, plutôt que de combattre la corruption de l'intégrité universitaire, les chercheurs universitaires participent à une course vers l'éthique zéro, ce qui fait qu'il est de plus en plus improbable qu'un chercheur indépendant arrive un jour à voir les données.

Les médecins ont accepté le fait qu'ils ne sont plus des partenaires impliqués de la recherche clinique, mais fournissent seulement des patients pour les essais, en échange de quoi ils sont publiés et reçoivent différents bénéfices, et surtout du soutien financier qui peut être utilisé pour d'autres recherches cliniques, ou comme source d'approvisionnement de finances personnelles du médecin. Certains spécialistes peuvent recevoir un montant de 42 000 $ pour l'inscription d'un patient à un essai, une situation que le *US Department of Health and Human Services* a décrit dans un rapport au titre évocateur, *Recruiting Human Subjects: pressures in industry-sponsored clinical research*[24]. Avec des sommes d'argent aussi faramineuses en jeu, il est difficile de croire qu'il n'arrive jamais que des patients soient contraints de participer.

Quand j'ai commencé à travailler dans l'industrie pharmaceutique en 1975, il y avait encore beaucoup de respect pour les médecins parmi les employés de l'industrie et il y avait des limites à ce qu'on pouvait faire. Il existait un degré raisonnable de liberté pour les chercheurs à titre d'experts cliniques de l'industrie et c'était plus prestigieux de travailler dans un département d'essais cliniques que dans un département de marketing.

Au cours des années 1980, les choses ont rapidement changé. Les agents de marketing devinrent plus agressifs et plus fonceurs, aussi bien à l'interne qu'envers les médecins, et les essais cliniques furent intégrés dans le marketing. Les gestionnaires modernes ou les vendeurs qui n'ont que peu ou pas de connaissances en sciences ou en médecine − parfois ils ont de l'expérience dans la vente de réfrigérateurs ou de voitures, ou comme simple militaire − ont

remplacé les directeurs de recherche et pris le contrôle non seulement de la recherche clinique mais aussi de la recherche fondamentale, avec des conséquences désastreuses sur l'innovation. Un initié de l'industrie a expliqué comment des médicaments très utiles comme l'acydovir pour l'herpès, la zidovudine pour le SIDA, et la cimetidine pour les ulcères d'estomac se sont à peine rendus sur le marché étant donné que les gestionnaires n'en voyaient pas l'utilité[25]. La folie des fusions a créé des cultures corporatives rigides et bureaucratiques parsemées de jalons, de diagrammes, et de plans de développement – ce qui ne correspond pas à la méthode de travail des scientifiques – et la poursuite du médicament-vedette a déplacé la primauté de l'innovation vers les produits d'imitation.

Dans son autobiographie, le vieux sage de la médecine suédoise, le cardiologue Lars Werkö, relate une histoire similaire. Werkö a passé plusieurs années couronnées de succès au service d'*Astra,* et il est devenu chef de sa division pharmaceutique. La compagnie s'est cependant détériorée quand un vendeur a pris la relève comme chef de la direction et commencé à se concentrer sur les médicaments contre la toux et autres produits inutiles, plutôt que de continuer à sauver des vies avec des médicaments contre les accidents vasculaires cérébraux et les crises cardiaques[26]. Werkö a été renvoyé du conseil d'administration après avoir fait remarquer à plusieurs reprises que les propositions de recherche avancées par le chef de la direction – qui n'avait pratiquement aucune connaissance en recherche médicale – étaient fondées sur des hypothèses erronées. Werkö explique qu'il est difficile d'argumenter méthodologiquement avec des faits scientifiques, et que cela prend trop de temps; ce qui importait désormais, c'était de vendre une idée et d'avoir les bons appuis. Dans le domaine universitaire, on peut discuter, démontrer ses préférences, et essayer d'argumenter son point de vue même si cela implique de critiquer la perspective des participants – ce qui est souvent le cas – tandis que toute chose en ce sens était devenue impensable au conseil d'administration d'*Astra* où les décisions étaient prises avant les réunions. Les objections n'étaient pas les bienvenues, même quand les faits ou les décisions étaient clairement erronés ; il était plus important de sauver la face.

Je connaissais Werkö, qui accepta de siéger à la commission consultative du Nordic Cochrane Centre quand je l'ai fondé en

1993. Son livre sur les propos évoqués plus haut a de quoi décourager. Par le passé, plusieurs compagnies pharmaceutiques ont été fondées par des scientifiques idéalistes et visionnaires qui voulaient sincèrement aider les patients. Par exemple, dans un discours prononcé en 1950, George Merck affirmait que *Merck* s'efforçait de ne jamais oublier que la médecine existe pour les gens, non pas pour les profits.

La science s'est transformée en marketing et les professeurs ont fini par devenir des promoteurs, tandis que certains scientifiques de l'industrie devenaient dégoûtés du processus dans lequel ils se trouvaient impliqués[27], mais ils ne pouvaient rien y faire. Les bonnes manières étaient disparues à jamais et l'avidité devint la norme qui supplante tout le reste. Le profit par unité vendue a toujours été beaucoup plus élevé dans l'industrie pharmaceutique que dans les autres industries, par exemple, 11% en 1960 à comparer à 6 % pour toutes les compagnies du Fortune 500, y compris les grandes pharmaceutiques[28]. Mais dans les années 1980, quand les mercaticiens ont pris la relève, les profits de l'industrie pharmaceutique ont bondi pour atteindre 19 % en 2011 (voir la figure 5.1). En 2002, les profits combinés des 10 compagnies pharmaceutiques dans le Fortune 500 dépassaient les profits des autres 490 entreprises réunies[29].

La commercialisation des médicaments est tellement prospère que la force de vente a doublé aux États-Unis en seulement 5 ans, de 1996 à 2001, et un article au titre révélateur « The Drug pushers » a décrit que le rendement nominal moyen pour chaque dollar dépensé sur la vente au détail était de 10 dollars[30].

Les essais randomisés ont été introduits afin de nous protéger des nombreux traitements inutiles sur le marché, mais étrangement, ils ont donné le pouvoir ultime de la production du savoir aux grosses pharmaceutiques qui l'utilisent maintenant pour obtenir l'approbation de traitements n'ayant que très peu de valeur, voire aucune, et qui sont souvent trop nuisibles.

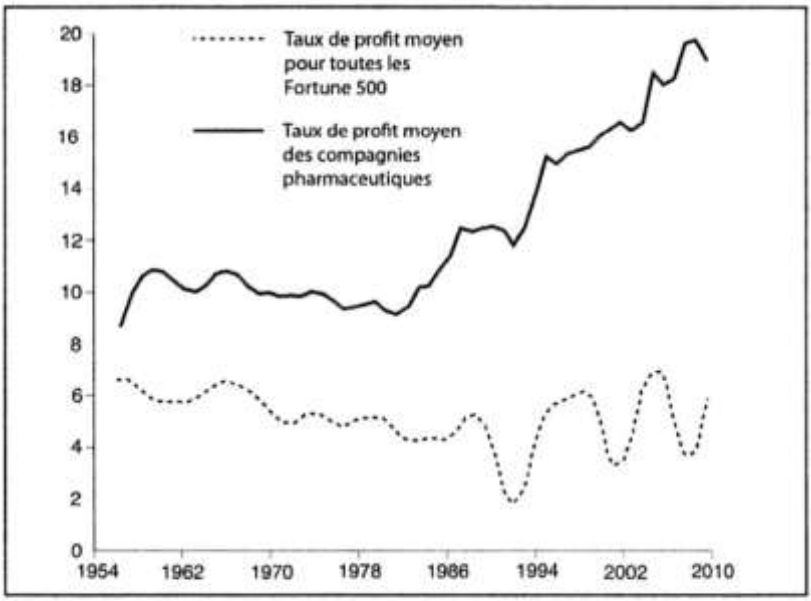


FIGURE 5.1 Taux de profit moyen (en pourcentage) des compagnies du palmarès Fortune 500 (incluant les compagnies pharmaceutiques) et pour les compagnies pharmaceutiques seulement

Marcia Angell, ancienne rédactrice en chef du *New England Journal of Medicine*, disait en 2010 que « ce n'est simplement plus possible de croire beaucoup des recherches cliniques publiées, ou de se fier au jugement de médecins réputés ou de protocoles dignes de foi. Je ne tire aucun plaisir de cette conclusion à laquelle je suis arrivée lentement et avec beaucoup de réticence au cours de mes deux décennies comme rédactrice en chef[31] ».

Curt Furberg, un chercheur clinique chevronné, a déploré de cette façon l'absence de liberté sur le plan scientifique dans les partenariats avec l'industrie : « Les compagnies peuvent jouer dur, et plusieurs experts cliniques sont incapables de répliquer. Le danger survient quand on envoie l'article à la compagnie pour obtenir des commentaires. Êtes-vous à même de faire les changements que la compagnie souhaite ? Concèderez-vous un peu, un peu plus encore, pour finir par capituler ? C'est délicat pour ceux qui ont besoin des fonds pour d'autres études[32]. »

La description la plus éloquente que j'ai trouvée d'un système qui a rompu le contrat social qu'il avait avec la société et les patients – qui se portent volontaires pour des essais qui font avancer la science, non pas pour augmenter les profits commerciaux d'une compagnie en particulier – a été fournie par le rédacteur en chef adjoint du *JAMA*, Drummond Rennie[33]:

> QU'EST-CE QU'UN ESSAI ? Le processus d'approbation débute avec la preuve établie grâce aux essais cliniques. Il peut être instructif de comparer le genre d'essais familiers aux chercheurs cliniques avec ce qui se passe dans les cours de justice. Il me semble fondamental que les procédures légales profitent d'une crédibilité certaine et conservent leur force et leur respect aux yeux du public parce que les différentes parties, le juge, le jury, les avocats adverses, les témoins et les policiers, sont indépendantes l'une de l'autre.
>
> Un essai clinique peut être différent. Dans ce processus, il est dans l'intérêt du commanditaire du médicament, ou du fabricant, de faire en sorte que tout le monde impliqué dans le processus dépende de lui, en entretenant le plus grand nombre possible de conflits d'intérêts. Avant le processus d'approbation, le commanditaire organise l'essai clinique – le médicament choisi, la dose ainsi que la voie d'administration du médicament de comparaison (ou du placebo). Étant donné que l'essai est conçu pour obtenir un seul résultat, faut-il se surprendre que le médicament de comparaison puisse être entravé – administré au mauvais dosage, ou par la mauvaise méthode ? Le commanditaire paye ceux qui établissent la preuve, les médecins, et les infirmières. Faut-il s'étonner que ces derniers influencent les résultats d'une multitude de façons ? Tous les résultats sont acheminés au commanditaire qui analyse la preuve, écarte ce qui est gênant, et garde cela secret – même pour les médecins participants à l'étude. Le fabricant conclut des arrangements avec la FDA concernant des fragments de preuve, et paye la FDA (le juge) pour garder le secret. Les comités consultatifs (le jury), à qui les commanditaires versent habituellement des honoraires de con-

sultation, déterminent l'homologation de la FDA, elle-même sujette à du démarchage par des associations de patients renommés et commandités qui remplissent les salles d'audience, en quelque sorte, un faux mouvement citoyen (ce stratagème est appelé *astroturf* en anglais). Quand, dans ces conditions, l'essai montre que le médicament est actif, les commanditaires engagent des sous-traitants pour rédiger le rapport de la recherche et manipuler le sens comme bon leur semble ; ils paient ensuite des universitaires « distingués » pour qu'ils prêtent leurs noms comme « auteurs » conférant ainsi de la crédibilité au procédé, et publient souvent dans des périodiques dont l'existence dépend des commanditaires. Quand le médicament semble mauvais ou dangereux, l'essai est remisé et l'on rappelle à tous qu'ils ont signé des ententes de confidentialité. Le commanditaire refusera d'endosser l'essai à moins que celui-ci ne soit organisé de cette façon, et même quand c'est conforme à leur volonté, ces mêmes commanditaires peuvent soudainement se désister et l'abandonner, laissant du coup les patients et leurs médecins sans ressources.

En bref, nous avons un système où l'accusé, ceux qui développent la preuve, la police, le juge, le jury, et même les greffiers de la cour sont tous encouragés à arriver à une seule et même conclusion en faveur du nouveau médicament.

Les médecins savent parfaitement bien ce que cela signifie pour la fiabilité des études de l'industrie. Quand on a présenté à des médecins des résumés d'essais hypothétiques, ils ont réduit le degré de rigueur qu'ils accordaient à un essai quand ce dernier était financé par l'industrie et se trouvaient deux fois moins tentés de prescrire les médicaments étudiés dans des essais de ce genre par comparaison avec les médicaments évalués dans des essais financés par les *National Institutes of Health (NIH)*.

L'étude a été publiée dans le *New England Journal of Medicine*, dont le rédacteur en chef, Jeffrey Drazen, a minimisé l'importance en éditorial. Il se demanda si le manque de confiance était justifié, et argumenta que ce type de raisonnement avait été renforcé

par la couverture médiatique abondante de quelques exemples d'abus des publications par l'industrie, impliquant la fausse représentation de la conception ou des conclusions d'essais cliniques[35]. Il a de plus souligné que les experts cliniques des études financées par les NIH avaient eux aussi des incitatifs considérables, incluant le cheminement de carrière et la reconnaissance universitaire, dans l'espoir que leurs études changent la pratique. L'argumentaire de Drazen est très similaire à celui de l'industrie et de ses chantres et elle est indéfendable. La presse n'est *pas* à blâmer; nous ne sommes *pas* en présence d'exemples isolés mais bien d'une documentation de recherche qui a été systématiquement déformée par l'industrie ; et les motivations de recherche ne constituent *pas* des facteurs de distorsion aussi puissants que les motifs économiques.

Ce que les arguments de Drazen font réellement ressortir, c'est le conflit d'intérêt envahissant qui infecte les périodiques médicaux les plus influents, ce dont il sera question au prochain chapitre. En voici un exemple. Une révision systématique a démontré que les analyses des sous-groupes dans les essais étaient plus courantes dans les périodiques les plus influents. De plus, il ressort que dans les essais dépourvus de résultats statistiquement significatifs pour le résultat primaire, les essais financés par l'industrie étaient deux fois plus susceptibles de rapporter des analyses de sous-groupes que les essais qui n'étaient pas financés par l'industrie, et deux fois plus susceptibles de ne pas avoir d'hypothèses pré-spécifiées pour les sous-groupes[36]. Tout cela est *vraiment* regrettable. Le fait d'entreprendre des analyses de sous-groupes quand l'analyse principale n'a pas trouvé de résultat significatif du point de vue statistique est contraire à l'esprit de la science. En présence de pareilles tentatives de passer les données à la moulinette jusqu'à obtenir quelque chose, on parle de triturer les données, ou encore d'aller à la pêche. Quand on pêche assez longtemps, on finit par attraper quelque chose, même une vieille bottine.

Drazen a raison sur un point : il *peut* arriver que des universitaires soient aussi réticents que l'industrie pharmaceutique (bien que cela ne soit habituellement pas le cas). Malgré la loi sur le libre accès à l'information et les déclarations des NIH soutenant que le partage des informations est fondamental en vue d'améliorer la santé humaine, personne ne semble avoir eu accès aux données

provenant des essais financés par les NIH[37]. Quand une étude a montré que les enfants souffrant d'un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) avaient des cerveaux plus petits que les autres enfants et que les critiques ont soupçonné un effet du médicament, on a refusé l'accès aux données.

Un exemple de ce qui est entendu par aller à la pêche remonte à 1990 dans le cadre d'une étude du NIH. Des doses massives de stéroïdes ont été distribuées à 487 patients blessés à la moelle épinière[38]. Les données publiées dans le résumé du *New England Journal of Medicine* étaient celles d'un sous-groupe des patients randomisés et décrivaient un effet sur les résultats neurologiques sur des patients traités à l'intérieur de huit heures après la blessure. Une condition suspecte, étant donné que le critère d'inclusion était que les patients devaient avoir été traités dans un délai de 12 heures, pourquoi alors avoir créé une division arbitraire en plus de l'intervalle des 12 heures ? Il s'avère qu'aucun effet significatif n'était observé quand on analysait tous les patients. Les chercheurs qui avaient critiqué n'ont pas eu accès aux données, et un co-expert clinique a révélé à un journaliste qu'il s'était brouillé avec l'auteur principal, car ce dernier « essayait sans cesse de trouver quelque chose que je ne pouvais pas trouver[37] ».

Quatorze ans plus tard, l'étude CRASH, un gigantesque essai sur des stéroïdes administrés à 10000 personnes souffrant de blessures graves au cerveau a été publiée dans le *Lancet* et elle démontra que les stéroïdes étaient très dangereux. Pour chaque groupe de 31 patients traités avec des stéroïdes plutôt qu'un placebo, on comptait un décès additionnel[39]. Des milliers de patients avec des blessures à la moelle épinière ou au cerveau sont morts parce qu'ils avaient reçu des stéroïdes et l'opération « de pêche » du *NEJM* est responsable de plusieurs de ces décès[40]. La malhonnêteté scientifique peut tuer et tue souvent.

Le contrat social avec les patients qui se portent volontaires pour les essais a été rompu. Il est incontestable que des agences de publicité et de relations publiques dirigent maintenant des essais cliniques en Europe et en Amérique du Nord[41], et c'est peut-être le signal le plus révélateur que les compagnies ne font aucune différence entre le marketing et la recherche. Plusieurs formulaires de consentement destinés aux patients des essais de l'industrie de-

vraient par conséquent être formulés dans l'esprit qui suit :

> J'accepte de participer à cet essai, dont je suis conscient qu'il n'a aucune valeur scientifique, mais qu'il sera utile pour la compagnie au moment de commercialiser son médicament. Je comprends aussi que si les résultats ne plaisent pas à la compagnie, elle peut les manipuler et les déformer jusqu'à ce qu'ils conviennent, et que si cela aussi se révèle impossible, les résultats pourront être remisés loin des regards externes à la compagnie. Enfin, je comprends et j'accepte qu'advenant l'éventualité que ce médicament comporte trop de risques graves, ceux-ci seront soit non publiés, ou ils porteront une autre appellation afin que les patients ne soient pas inquiétés, et que les ventes du médicament de la compagnie n'en souffrent pas.

6. LES CONFLITS D'INTÉRÊTS DANS LES PÉRIODIQUES MÉDICAUX

> « Dans ce qu'on appelle 1ère de la responsabilité, les rédacteurs en chefs continuent à ne rendre de comptes à personne, tels des rois.
>
> Tout ce qui entoure les périodiques médicaux est corrompu, car les propriétaires font de l'argent en restreignant l'accès aux recherches importantes, financées le plus souvent par les deniers publics. »
>
> Richard Smith, ancien rédacteur en chef, BMJ[1,2]

On définit habituellement un conflit d'intérêts comme « un ensemble de conditions dans lesquelles le jugement professionnel concernant un intérêt primaire (comme le bien-être d'un patient ou la validité d'une recherche) tend à être influencé indûment par un intérêt secondaire (comme un gain financier)[3] ».

L'*International Committee of Medical Journal Editors* a déclaré que « les chercheurs ne devraient pas conclure d'accords qui interfèrent avec leur accès aux données et leur capacité de les analyser de manière indépendante, de préparer des manuscrits, et de les publier » et que « les rédacteurs en chefs peuvent décider de ne pas examiner un article dans le cas où un commanditaire aurait pris le contrôle du droit de publication de l'auteur[4] ». Cependant, malgré les bonnes intentions de cette déclaration, nos périodiques acceptent néanmoins l'absence quasi totale de liberté de la recherche dans les essais de l'industrie.

Nos périodiques les plus prestigieux sont en sérieux conflit d'intérêts dans leur traitement des essais de l'industrie, étant donné qu'ils risquent de perdre de gros revenus provenant des ventes des tirés-à-part s'ils se montrent trop critiques. L'ancien rédacteur en chef du *BMJ*, Richard Smith, a écrit un article au titre informatif

intitulé « Les périodiques médicaux sont une extension de la division marketing des compagnies pharmaceutiques[5] ». Il y explique comment parfois les compagnies contactent les autorités du périodique quand un article est soumis pour dire quelles vont acheter des tirés-à-part si l'article est accepté[2]. Un rédacteur en chef peut se trouver devant un conflit d'intérêts extrêmement pénible : publier un essai qui va générer un profit de 100 000 dollars américains ou respecter son budget à la fin de l'année en congédiant un éditeur[5]. Smith a proposé une solution intéressante au problème de conflits d'intérêts dans les périodiques. Ces périodiques devraient arrêter de publier des essais ; à la place, on devrait rendre les protocoles, les résultats, et tous les ensembles de données sur des sites Web réglementés[6]. Cela empêcherait certains périodiques de tomber sous l'emprise des compagnies, et plutôt que de publier des essais, les périodiques pourraient se consacrer à les décrire dans un esprit critique.

La publicité crée aussi un conflit d'intérêts. En 2004, quand le *BMJ* a consacré un numéro entier aux conflits d'intérêts et présenté en couverture des médecins déguisés en porcs qui se gavent dans un banquet en compagnie des vendeurs, représentés comme des lézards, l'industrie pharmaceutique a menacé de retirer 75 000 livres sterling en publicité[2]. On estime que les *Annals of Internal Medicine* ont perdu entre 1 et 1,5 million de dollars américains en revenus publicitaires après avoir publié une étude qui critiquait les publicités de l'industrie[7,8].

La solution à ce problème est simple : laisser tomber la publicité des médicaments, ce qui est la seule chose respectable à faire, étant donné qu'elle est dommageable pour les patients (voir le chapitre 9). Et aussi laisser disparaître les périodiques qui ne peuvent pas survivre sans annonces. Ils ne méritent pas de survivre, de toute façon, et leur disparition profitera à tous en diminuant de façon considérable la pollution de la documentation de la recherche avec des articles de peu ou pas de valeur. Il serait moins pénible de fouiller la documentation quand on cherche des réponses à des questions pertinentes.

Le périodique préféré de l'industrie pharmaceutique est le *NEJM*[9]. Auparavant, ce périodique avait une politique très raisonnable concernant les critiques et les éditoriaux:

> Comme l'essence des critiques et des éditoriaux réside dans la sélection et l'interprétation de la documentation, le *Journal* attend des articles d'auteurs qui n'ont aucun intérêt économique dans une compagnie (ou son concurrent) qui fabrique un produit dont il est question dans l'article[10].

Mais hélas, en 2002, les rédacteurs en chef se sont plaints qu'il était difficile de trouver des auteurs qui n'étaient pas en conflit et ont changé la règle de sorte que seul un intérêt économique *significatif* était proscrit, ce qui a été défini comme excédant 10 000 $[10]. Il n'y avait pas de montant limite sur les revenus provenant de compagnies dont les produits ne faisaient pas l'objet d'une discussion. Jerome Kassirer, un ancien rédacteur en chef au journal, écrivit qu'il était déçu de cette décision et ajouta qu'il avait toujours été en mesure de trouver de bons auteurs sans conflits d'intérêts[11]. Kassirer a vu juste. Le respect que j'avais pour ce périodique s'est évaporé et n'est jamais revenu.

Le *Lancet* est le deuxième périodique préféré de l'industrie[9]. Le rédacteur en chef du *Lancet*, Richard Horton, est aussi cinglant que Richard Smith, et il a déclaré que « les périodiques ont dégénéré au point devenir des opérations de blanchiment pour l'industrie pharmaceutique[12] ». Il a aussi décrit comment les compagnies pharmaceutiques proposent parfois aux périodiques d'acheter une grande quantité de tirés-à-parts et peuvent menacer de retirer un article si la critique des pairs est trop coriace[13]. Les revenus de tirés-à-part comptent pour beaucoup dans le cas des principaux périodiques; une étude de 2012 a déterminé que la valeur médiane des commandes de tirés-à-part du *Lancet* et celle de sa plus importante commande s'élevaient respectivement à 287 353 et 1551 794 livres sterling[14].

En 2001, nous avons publié un article dans le *NEJM* sur l'effet des placébos et mon collègue voulait acheter quelques tirés-à-part ; « cela n'arrive qu'une fois dans une vie », pour citer ses paroles[15].

Ils publièrent la première page du journal où le titre de notre article était imprimé normalement tandis que tout le reste était plus effacé, en caractères gris pâle. Il n'y a rien de plus utile pour un vendeur de médicaments que de donner le tiré-à-part d'un rapport d'essai tiré de ce journal à un médecin. Tout ce qui reste à faire,

c'est attirer l'attention de ce dernier sur la dernière phrase du résumé, sous la rubrique *Conclusions.*

J'ai remarqué à plusieurs reprises que ces conclusions − et souvent aussi les résultats − dans les résumés d'essais pharmaceutiques du *NEJM* sont trompeurs. Quand je donne des conférences à un auditoire de médecins et que je leur raconte ça, les réactions suscitées sont habituellement hostiles. Comment puis-je avoir le toupet de critiquer le saint graal des publications médicales, le périodique même dans lequel tous les chercheurs aspirent à être publiés, ne serait-ce qu'une seule fois dans leur vie ?

Parmi tous les périodiques médicaux généralistes, c'est celui dont l'indice d'impact est le plus important, tel qu'il est mesuré par le nombre annuel moyen de citations d'articles publiés au cours des deux années précédentes. De nombreux médecins le tiennent pour le plus prestigieux, mais je ne figure pas au nombre de ses admirateurs. Voici quelques exemples permettant de comprendre pourquoi (d'autres suivront plus tard; voir aussi au chapitre précédent). Nous avons effectué une révision Cochrane du médicament antifongique de Pfizer, le voriconazole (Vfend)[16], et trouvé deux études pertinentes, tirées toutes deux du *NEJM,* et toutes deux avec des résumés trompeurs.

Dans un des essais, le voriconazole était significativement inférieur au médicament du concurrent, l'amphotéricine B liposomale, d'après le plan spécifié d'analyse, un fait que le personnel de la FDA a relevé dans une lettre ultérieure, mais l'article a conclu que le voriconazole constituait un choix approprié[17]. Plus de patients sont décédés dans le groupe du voriconazole et la prétention d'une réduction marquée des « poussées » de mycoses en faveur du voriconazole est disparue quand on a inclus les infections qui avaient été arbitrairement exclues de l'analyse. Le résumé décrivait des résultats manipulés qui suggéraient de manière trompeuse non seulement l'existence d'un avantage significatif du voriconazole en ce qui avait trait aux mycoses mais aussi en raison d'une diminution de la néphrotoxicité. Ce dernier résultat a été obtenu à partir du nombre de patients ayant connu une augmentation de 1,5 fois de la créatininémie. La convention consiste à rapporter ceux qui ont une augmentation de 2 fois, qui elle n'indiquait aucune différence (29 contre 32 patients).

L'autre essai a utilisé l'amphotéricine B déoxycholate comme comparateur, mais en désavantageant le médicament en n'exigeant aucune médication préalable pour réduire la toxicité attribuable à l'infusion, ni de substitution avec des électrolytes et du liquide pour réduire la néphrotoxicité, en dépit du fait que la durée planifiée du traitement était de 84 jours[18]. En moyenne, le voriconazole a été administré pendant 77 jours, mais le comparateur pendant 10 jours seulement, ce qui exclut toute comparaison sérieuse. La dernière phrase du résumé était : « Auprès des patients atteints d'aspergillose envahissante, le traitement initial avec le voriconazole a entraîné de meilleures réponses et amélioré la survie tout en résultant en un nombre moins important d'effets secondaires que l'approche standard de la thérapie initiale avec l'amphotéricine B. » Une étude marquée de défauts importants dès sa conception ne permet pas d'arriver à une conclusion pareille.

En publiant des rapports d'essais aussi incroyablement défectueux, le *NEJM* ne gagne pas seulement plein de fric à vendre des tirés-à-part, les réviseurs stimulent aussi le facteur d'impact du périodique, surtout du fait que les compagnies organisent habituellement la parution d'un grand nombre d'articles commandés dans des publications secondaires, articles qui citent les rapports d'essais.

En effet, au cours des 3 premières années suivant la publication, les essais de Pfizer concernant le voriconazole ont été cités à un nombre incroyable de reprises, 192 et 344 fois, respectivement soit beaucoup plus que ce qui était envisagé quand on tient compte du facteur d'impact du journal, qui se situe autour de 50. Nous avons sélectionné un échantillon aléatoire de 25 références à chacun de ces essais et découvert que les conclusions non fondées étaient celles qui étaient le plus propagées sans faire preuve d'esprit critique[19]. Il était particulièrement déprimant − mais guère surprenant étant donné que la plupart des articles étaient probablement signés de la plume d'un rédacteur à la solde de Pfizer − que la critique pertinente de l'analyse offerte par la FDA sur le premier essai ait été citée une fois seulement, et qu'*aucun* des 25 articles ne mentionnait les défauts flagrants de la conception du deuxième essai.

Nous avons décrit préalablement comment une série d'essais commandités par Pfizer pour un autre médicament antifongique, le

fluconazole, destiné aux patients cancéreux avec de la neutropénie, avaient désavantagé le médicament étalon, l'amphotéricine B, en intégrant des erreurs au niveau de la conception et de l'analyse[20]. L'agent antifongique standard, l'amphotéricine B intraveineuse, est très efficace, mais la plupart des patients des essais de Pfizer ont été répartis au hasard pour recevoir de l'amphétoricine B par voie orale, qui est mal absorbée et qui ne constitue pas un traitement reconnu. Trois de ces essais étaient vastes, et ils comportaient tous une troisième branche dans laquelle les patients ont reçu de la nystatine, mais les résultats pour l'amphotéricine B ont été combinés avec ceux de la nystatine. Cela n'a pas le moindre sens puisque la nystatine a été reconnue pour être inefficace dans ces circonstances, ce que nous avons confirmé dans une méta-analyse séparée des essais de la nystatine[20]. Malgré des demandes répétées, aucun des auteurs de l'essai ni personne chez Pfizer ne nous a fourni des données distinctes pour chacune des trois branches de ces études. De plus, Pfizer n'a pas répondu à nos questions concernant l'utilisation de deux comparateurs comme ils avaient fait, même si un des scientifiques à qui nous l'avons demandé était l'auteur d'un des essais.

Un autre exemple de résumé extrêmement trompeur dans le *NE JM* est venu d'un essai qui tentait de déterminer s'il pouvait être bénéfique de donner des corticoïdes à des patients avec des poumons de fumeurs[21,22]. Le marché est énorme, tout comme l'était l'étude. GlaxoSmithKline a réparti 6184 patients au hasard entre l'utilisation de son stéroïde (fluticasone) et celle d'un placebo, et randomisé tous les patients une fois de plus entre les utilisateurs de son médicament contre l'asthme, le salmetérol, et celle d'un placebo. Cela a créé quatre groupes : placebo, salmétérol, fluticasone, et les deux médicaments ensemble. La conception est factorielle et l'analyse correcte a montré que le fluticasone n'a pas d'effet avec un rapport de cotes 1,00 (IC 95 % 0,89 à 1,13; P = 0,99). Cependant, selon le résumé: « Le rapport des risques de décès dans le groupe du traitement combiné, lorsqu'on le compare au groupe placebo, était de 0,825 (intervalle de confiance [IC] de 95%, de 0,681 à 1,002; P = 0,052, ajusté pour les analyses provisoires). »

Les rédacteurs ont autorisé Glaxo à présenter une analyse complètement inappropriée dans le résumé qui ne tenait compte que de la moitié des patients, bousillant par le fait même l'avantage du

modèle factoriel. Le résultat trompeur qui figure dans le résumé donne aux cliniciens l'impression que les deux médicaments de Glaxo devraient être utilisés, bien que l'un d'entre eux n'agisse pas. Je crois qu'il s'agit là d'une inconduite scientifique.

Le fric pourrait bien se révéler plus important que l'intégrité scientifique pour les périodiques médicaux. Un problème qui s'accentue dans le cas des périodiques de spécialité. Leurs rédacteurs sont souvent en conflits d'intérêts avec les compagnies qui leur soumettent des articles pour publication, que ce soit attribuable au fait qu'ils possèdent des actions et sont des consultants rémunérés, et certains périodiques sont soutenus financièrement par les compagnies pharmaceutiques par l'entremise des sociétés de spécialité qui publient les périodiques.

Plusieurs périodiques de spécialistes publient des symposiums commandités par l'industrie. C'est le pire type d'article. L'industrie paie habituellement pour que ces articles soient publiés, ils sont rarement contrôlés par des pairs, ont des titres trompeurs, utilisent des noms de marque plutôt que des noms génériques pour désigner les médicaments, et ils en font une promotion encore plus exaltée que dans tout autre type d'article[23,24].

Malgré trois révisions favorables par des pairs, le rédacteur d'une revue de néphrologie réputée, *Transplantation and Dialysis*, a rejeté un éditorial qui remettait en doute la valeur de l'époétine dans le stade final de la maladie rénale. Le rédacteur a avoué à l'auteur que l'opinion du département du marketing avait été privilégiée : « La publication de votre éditorial n'aurait, en réalité, pas été acceptée dans certains milieux... et allait apparemment au delà de ce que notre département du marketing est prêt à accepter[8]. »

Une enquête du Congrès des États-Unis sur les dispositifs pour la colonne vertébrale a révélé en 2009 que Thomas Zdeblick, un chirurgien orthopédiste, avait reçu plus de 20 millions de dollars en redevances de brevet et plus de 2 millions de dollars en honoraires de consultation de la part de Medtronic pendant son mandat comme rédacteur en chef du *Journal of Spinal Disorders & Techniques*[25]. Medtronic vend des implants rachidiens, et le périodique de Zdeblick publiait pratiquement dans chaque numéro des articles sur les produits rachidiens de Medtronic, qui étaient le plus souvent favo-

rables, mais qui omettaient de révéler les liens financiers entre l'auteur et Medtronic.

Une relation incestueuse, surtout si l'on considère que les articles relatifs au dispositif de fusion spinale de Medtronic avaient systématiquement omis toute mention des risques sérieux que les chirurgiens avaient observés. Pas un seul effet secondaire lié au dispositif n'a été rapporté dans 13 publications commanditées par l'industrie sur l'innocuité et l'efficacité menées auprès de 780 patients traités avec le dispositif[5]. Des documents de la FDA ont révélé des contradictions internes dans les rapports de Medtronic, et suggéraient une occurrence d'évènements indésirables dans le cas de 10 à 50 % des patients, y compris certains qui mettaient en péril leur vie[26].

Nous avons analysé dans quelle mesure le facteur d'impact dépend de la publication des essais commandités par l'industrie[9]. Tel qu'on s'y attendait, il a eu très peu d'effet sur le *BMJ,* tandis que le facteur d'impact a chuté de 24% dans le cas du *New England Journal of Medicine* quand on a retenu seulement la recherche et les critiques originales parmi les articles bons à citer. Nous avons aussi demandé dans quelle proportion (en termes relatifs et nous avons soigneusement évité de demander les montants absolus) les ventes de publicité et de tirés-à-part contribuaient à l'économie du journal. Aucun des quatre principaux journaux américains que nous avons inclus dans notre étude *(Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, JAMA* et *NEJM)* nous a fourni des données, étant donné leur politique de ne pas divulguer d'information financière (ce que nous n'avions pas demandé, juste des montants relatifs!). Nous avons eu les données des deux principaux journaux européens, le *BMJ* et le *Lancet;* seulement 3 % du revenu du *BMJ* provient des tirés-à-part, et 41 % dans le cas du *Lancet.*

En accord avec ces données, un initié de l'industrie pharmaceutique révélait en 2005 au *BMJ* que le journal leur donnait beaucoup de fil à retordre *;* il était bien plus difficile de faire paraître un article de recherche « favorable » dans le *BMJ* que dans les autres publications[27]. Cependant, en cas de succès, l'article en question pouvait valoir 200 millions de livres sterling pour la compagnie, dont une partie finirait par aboutir dans les fonds « piscine » des médecins payés au gros prix pour sillonner les centres de congrès du

globe en colportant des boniments louangeurs pour les produits de la compagnie.

Ce que ces exemples, et de nombreux autres, démontrent c'est que, en achetant des médecins et des rédacteurs en chef, l'industrie a transformé la science médicale d'un bien public dont l'objectif était d'améliorer la santé pour en faire une marchandise dont la première fonction est de maximiser les rendements financiers[28]. Le constat est triste, et bien qu'il existe des notables exceptions, nos périodiques médicaux contribuent de façon substantielle à la corruption de la science médicale.

7. L'INFLUENCE CORRUPTRICE DE L'ARGENT FACILE

Il y a 20 ans environ, un incident ma ouvert les yeux sur la manière avec laquelle l'industrie s'achète des amis. Des chercheurs cliniciens provenant de plusieurs pays avaient assisté à une réunion de planification au cours de laquelle on avait discuté d'une variété d'essais clignes d'intérêt pour nous et pour la compagnie. Alors que nous étions en route vers un dîner somptueux offert par la compagnie, la personne responsable des essais cliniques dans la compagnie me remit une enveloppe, que je n'ai ouverte que plus tard.

L'enveloppe contenait une lettre me remerciant pour ma contribution à la réunion d'un jour et un billet de 1000 dollars. Je n'avais jamais vu un aussi gros billet auparavant, et j'ai compris que c'est ainsi que commence la corruption. Petit à petit. On ne reçoit pas plus au début que ce qu'on est en mesure de se justifier à soi-même : « N'est-ce pas raisonnable que je reçoive un honoraire coquet pour avoir sacrifié une journée dans mon agenda surchargé dans le dessein de fournir un avis d'expert à une compagnie pharmaceutique ? » À cette époque, 1000 dollars représentaient une jolie somme.

Quand on ne retourne pas l'argent, on indique qu'on est peut-être disposé à penser qu'on vaudra encore plus pour la compagnie une prochaine fois. Aidés par les agents de la compagnie qui nous répètent à quel point nous sommes importants et indispensables, on continue à se dire que les paiements de plus en plus généreux sont entièrement raisonnables, jusqu'à ce qu'on ne s'aperçoive plus du tout que les montants sont devenus scandaleux.

Payer en argent comptant ne laisse pas de traces. En décembre 2001, j'ai prononcé une conférence à Berne, en Suisse, et à l'occasion d'un déjeuner en ville, je me suis entretenu avec une

femme qui travaillait jadis pour une compagnie pharmaceutique suisse. Son patron lui demanda un jour de se rendre dans les pays nordiques avec une pile d'enveloppes brunes quelle devait distribuer aux médecins qui participaient à des études sur l'hypertension. Intriguée par cette requête inhabituelle, elle demanda ce que contenaient ces enveloppes. Des dollars. Elle demanda ensuite pourquoi la compagnie ne transférait pas simplement l'argent de manière électronique, et on lui répondit quelle était libre de démissionner si elle continuait à poser des questions. Elle refusa de livrer les enveloppes et quitta la compagnie. Douze ans plus tard, en faisant un peu de ménage à la veille de déménager nos bureaux, j'ai retrouvé une note rédigée à la main où je lui avais demandé d'écrire son nom. Je l'ai cherchée sur Google, j'ai trouvé son numéro de téléphone actuel et je l'ai appelée, et elle a confirmé l'histoire. Elle a troqué son rôle dans l'industrie pharmaceutique pour travailler en santé publique.

D'autres initiés ont raconté des histoires similaires et ont décrit la pratique comme routinière[1]. Un de mes amis de l'industrie a confirmé qu'il est courant de payer les médecins en argent comptant. Un éminent oncologue était surnommé H « *mur à mur* » [je tairai son prénom] en raison de sa préférence pour les paiements sous forme de tapis persans. En utilisant des arguments farfelus qui ne tenaient pas la route, ce médecin a empêché l'introduction dans l'hôpital d'un médicament générique beaucoup plus abordable contenant la même substance active que le médicament original contre le cancer.

Peut-être peut-on se demander où se trouvait son intérêt dans tout cela, mais c'est simple. En étant « loyal » à la compagnie qui avait introduit le médicament sur le marché au départ, et qui le vendait beaucoup trop cher considérant que les brevets étaient échus depuis des années et que des médicaments génériques beaucoup moins dispendieux étaient disponibles, les bénéfices qu'il recevait de la compagnie allaient continuer. C'est comme pour les chiens de Pavlov. On sera récompensé aussi longtemps qu'on fera ce qu'on attend de soi.

Il existe parmi certains médecins une culture qui permet d'accepter l'argent facile[214], et les compagnies peuvent offrir de transférer l'argent par des moyens impossibles à retracer[15]. En

2006, l'organisme *Transparent International* s'est intéressé au secteur des soins de santé dans son *Rapport sur la corruption dans le monde (Global Corruption Report),* qui ne laissait aucun doute quant à la présence répandue de la corruption dans les services de santé. C'est habituellement l'industrie pharmaceutique qui prend l'initiative, mais il arrive parfois que ce soit des médecins, des ministres, et d'autres administrateurs gouvernementaux qui extorquent les compagnies[7].

Des chercheurs du Royaume-Uni ont trouvé que le système du gouvernement polonais pour décider quels médicaments seraient remboursés par l'État était profondément défectueux[16]. Un médicament pour le cœur était admissible au remboursement malgré le fait que la preuve scientifique qui l'appuyait était douteuse. Par la suite, la presse découvrit que la décision avait été prise après que le parent d'un dirigeant ministériel haut gradé eut obtenu un nouvel appartement par l'entremise de la compagnie pharmaceutique.

Les géants pharmaceutiques ont beaucoup d'amis haut placés. Quand un agent du *Pennsylvania Office of the Inspector General* a dévoilé des paiements effectués dans un compte clandestin de Pfizer et Janssen, il a été promu expert clinique en chef[17]. Après que ses découvertes ont révélé que ces paiements avaient été faits à des employés de l'État qui avaient formulé des directives recommandant de nouveaux médicaments dispendieux plutôt que des médicaments plus vieux et moins coûteux, il a été escorté jusqu'à la sortie de son lieu de travail et sommé de ne plus y mettre les pieds. Un gestionnaire s'était chargé de lui expliquer que « les compagnies pharmaceutiques signent des chèques aux politiciens des deux côtés de la rue ».

L'approche initiale de l'industrie pharmaceutique est subtile, mais l'importance des faveurs a tôt fait de grimper quand un médecin se montre utile pour la compagnie. Une méthode répandue pour se faire des amis consiste à les payer de manière excessive pour des services, même pour des services qui n'ont pas été rendus[6].

Une pizza ou une lampe de poche sont comme des « inoculations précoces », des petites injections de confiance en soi qui permettent à un médecin de penser qu'il ne sera jamais corrompu par l'argent[18]. Mais voyons à quel point les paiements de l'industrie

aux médecins peuvent être scandaleux et examinons la profondeur de la corruption.

Certains médecins ont tellement d'influence que les compagnies pharmaceutiques acceptent parfois de se taire quand ils encaissent de l'argent versé pour un autre motif. Par exemple, des neurologues finlandais ont empoché de l'argent destiné à payer les dépenses de recherche, les examens de laboratoire et le salaire des assistants, qu'ils ont ensuite fait payer par les patients, les communautés, et l'université[19]. Dans une affaire, la fraude totalisait des millions d'euros, impliquant 180 comptes de banque, dont plusieurs en Suisse. Ironiquement, deux professeurs impliqués dans ces crimes étaient responsables de surveiller le degré d'éthique des projets scientifiques partout dans le pays, mais l'un d'entre eux et son fils, qui a été reconnu coupable de 23 crimes, ont fini en prison, et l'autre professeur a aussi été passible d'une sentence d'emprisonnement.

Il arrive parfois que la première approche des médecins par l'industrie soit directe et ne laisse aucun doute sur le fait qu'il est question de corruption. Sandoz a offert un poste de consultant rémunéré à 30 000 dollars par année à un chercheur pour le convaincre d'accepter une conclusion favorable dans un essai, en dépit du fait que le médicament pour l'hypertension de la compagnie, l'isradipine, un inhibiteur des canaux calciques, avait un taux de complication plus élevé que le médicament de comparaison[3,20]. Un chèque non sollicité de 10000 dollars arrivant dans le courrier en provenance de Schering-Plough accompagné d'une entente de « consultation » ne nécessitant que l'engagement du médecin à prescrire les médicaments de la compagnie ne laissait d'ailleurs pas non plus de doute[21]. Les tactiques de Schering-Plough comprenaient le paiement de grosses sommes aux médecins pour qu'ils prescrivent son médicament pour l'hépatite C et pour participer aux essais cliniques commandités par la compagnie qui n'étaient en fait rien d'autre que des actions de commercialisation à peine déguisées requérant très peu d'efforts de la part des médecins. La compagnie a « inondé le marché avec des pseudos études » et payé de 1000 à 1500 $ par patient à des médecins qui avaient prescrit de l'interféron, lequel était payé par les patients ou les assureurs[10].

C'est une chose que de considérer les copieuses sommes

d'argent que les médecins peuvent recevoir quand ils sont emmêlés dans le complexe médico-industriel. Mais il est tout aussi intéressant de constater l'ampleur de la corruption de l'intégrité du milieu universitaire.

Avant que je révèle ces données, tentons d'abord d'y réfléchir. Quelle est la proportion de tous les médecins qui reçoivent de l'argent de l'industrie pharmaceutique ? En incluant ceux qui sont à la retraite, en pratique générale, travaillent en santé publique, ne prescrivent pas de médicaments, ou ne prennent pas de décisions importantes de leur propre initiative − les milliers de jeunes médecins qui ont l'obligation d'obéir aux directives de leurs aînés.

Au Danemark, la loi exige d'obtenir une permission de l'agence de régulation du médicament [NDT : Les expressions agence du médicament et agence de régulation du médicament sont utilisées dans tout le texte et ont la même signification] quand un médecin souhaite travailler pour une compagnie pharmaceutique, exception faite d'une charge de moindre importance, comme donner une conférence dans le cadre d'une réunion commanditée par l'industrie. Ces permissions sont publiées sur un site Web public, mais le taux de respect de l'exigence légale était faible jusqu'à récemment. En juin 2010, l'agence du médicament a envoyé un avertissement à 650 médecins à la solde de l'industrie sans détenir de permission[22]. À ce moment, 1694 médecins apparaissaient sur la liste, mais si l'on ajoute les 650 qui n'avaient pas la permission, 12 % de tous les médecins danois travaillaient pour l'industrie pharmaceutique. Certains médecins coiffaient plusieurs chapeaux au sein de la même entreprise, et d'autres travaillaient pour plusieurs compagnies, pour un maximum de 13[22].

Quand on a regardé le registre en novembre 2010, 4 036 rôles étaient énumérés, ce qui représente une proportion de un pour cinq médecins au Danemark. C'est un nombre choquant, étant donné que le Danemark est tenu pour être l'un des pays les moins corrompus du monde, et un politicien de premier plan a d'ailleurs fait la remarque qu'il doit être difficile pour les médecins de s'acquitter de leur travail habituel en étant au service d'un si grand nombre de maîtres[22].

TABLEAU 7.1 Les 10 sociétés pharmaceutiques collaborant avec le plus de médecins

1	Pizer	586
2	AstraZeneca	334
3	Merck	245
4	Novo Nordisk	204
5	GlaxoSmithKline	197
6	Novartis	190
7	Sanofi-Aventis	177
8	Bristol-Meyers Squibb	166
9	Boehringer Ingelheim	157
10	Roche	118

Le tableau 7.1 montre les 10 compagnies qui collaboraient avec le plus de médecins. Ce n'est guère une coïncidence si sept d'entre elles figurent aussi dans les 10 premières en ce qui concerne les ventes (voir le chapitre 3).

L'association médicale danoise a nié qu'il y ait quelque problème que ce soit, et elle répondit aux demandes exigeant plus de transparence, comprenant des détails relatifs à la nature du travail commandé et à l'ordre de grandeur des honoraires, avec des réponses pleines d'arrogance selon lesquelles cela ne regardait personne d'autres, pas même les patients[23]. Nous verrons au chapitre suivant s'il s'agit là d'une revendication défendable.

8. À QUOI DONC S'AFFAIRENT LES MILLIERS DE MÉDECINS À LA SOLDE DE L'INDUSTRIE ?

On devient médecin pour aider les patients, et certains médecins font un travail très utile pour les compagnies qui peut éventuellement aussi profiter aux patients, comme c'est le cas quand ils sont experts cliniques dans des études pertinentes. Mais ce n'est malheureusement pas ce qui arrive à la plupart des médecins à la solde de l'industrie. Il n'est tout simplement pas possible qu'un aussi grand nombre de médecins fassent quelque contribution importante pour les compagnies qui profite potentiellement aux patients.

La vérité est que la très grande majorité des médecins assistent les compagnies à commercialiser leurs produits. Cela devient clair quand on regarde les 4 036 rôles occupés par des médecins danois en 2010 (voir le tableau 8.1)[1]. On y dénombre 1626 experts cliniciens, ce qui constitue le rôle le plus répandu. Cependant, il est très rare de constater un réel progrès dans un traitement pharmaceutique. En 2009, *Prescrire* a analysé 109 nouveaux médicaments ou indications : 3 ont été qualifiés de percées thérapeutiques mineures ; 76 n'apportaient rien, tandis que 19 ont été considérés comme des dangers possibles pour la santé publique[2]. D'autres estiment que de 11 à 16 % des nouveaux médicaments constituent un avantage thérapeutique[3], mais c'était en se reportant à une définition très généreuse de ce que représente un avantage; si les avantages et les essais subséquents étaient passés à la loupe, il ne resterait pas grand-chose.

TABLEAU 8.1 Rôles des médecins danois autorisés à travailler dans l'industrie pharmaceutique ; données de 2010

Expert clinicien	**1 626**
Consultant/membre du comité	**1 160**
Conférencier	**950**
Propriétaire d'actions	**175**
Auteur	**36**
Autre	**89**
Total	**6 036**

Si une compagnie a mis au point un médicament véritablement supérieur, elle n'a pas besoin d'autant de médecins pour l'assister à en faire la preuve dans une ou deux études multinationales. Étant donné que le Danemark est un petit pays, il faudrait la participation de cinq médecins Danois au maximum pour justifier le besoin d'une permission de l'agence du médicament de collaborer avec la compagnie. Mais comme d'autres projets pertinents peuvent s'ajouter dans le cas d'un médicament supérieur, soyons généreux et disons qu'on a besoin de 50 médecins, ce qu'il faut comparer aux 1 626 médecins ayant l'autorisation d'agir comme experts cliniques, ce qui représente 30 fois plus. À quoi tous ces médecins s'affairent-ils ?

Dans les faits, nous en savons pas mal à ce propos. En raison de la stupidité de notre système de brevets et des pouvoirs illimités du marketing, il est très profitable de mettre au point les soi-disant médicaments d'imitation, dotés des structures moléculaires similaires à des médicaments déjà sur le marché. Pour les maladies courantes et dotées d'un grand potentiel commercial, plus de 100 médicaments différents peuvent avoir été mis au point au sein d'une même classe thérapeutique, les antihistaminiques, par exemple. Comme ces médicaments sont des variations de substances connues, on pourrait argumenter qu'ils ne sont pas vraiment des nouvelles découvertes, de la même façon que le fait de changer un pare-chocs sur une Volvo n en fait pas une voiture différente.

Il est très rare qu'un médicament d'imitation constitue quelque avance thérapeutique que ce soit, mais il est très courant que cela *semble* être le cas. L'industrie utilise principalement deux trucs. Le

premier consiste à effectuer beaucoup d'études avec placebo entièrement superflues − ce qui est contraire à la déontologie par définition − longtemps après que l'effet du nouveau médicament a été démontré. Cela peut sembler bizarre, mais tout est prévu, comme en témoigne l'exemple extrêmement coûteux des triptanes pour le traitement de la migraine. Le premier médicament de ce type a été le sumatripane de *GlaxoSmithKline*. Au moins 24 essais ont été publiés pour le sumatripane oral quand le seul comparateur est un placébo[4]. L'effet important comparé au placebo a été utilisé pour convaincre des médecins de prescrire ces médicaments « modernes » plutôt que les plus anciens. Même si cela semble étrange cela fonctionne; il semble qu'on peut vendre n'importe quoi à un médecin.

Ce stratagème dura pendant plusieurs années après la sortie du sumatripane sur le marché en 1991. En 2009, un chercheur a rapporté que *Glaxo* avait négligé de publier plusieurs de ses essais négatifs du sumatripane[5] et finalement, en 2011, après que nos sociétés eurent gaspillé des tonnes de fric pour ces médicaments pendant 20 ans, le Conseil national de la santé du Danemark a tenté de remettre les pendules à l'heure, en annonçant que l'aspirine est aussi efficace que les tripatanes et devrait être préférée en raison de son prix beaucoup plus bas[6]. Je suis persuadé que c'est inutile. Rien ne peut battre le marketing de l'industrie, encore moins avec 20 ans de retard.

Comme on l'a expliqué au préalable, l'autre façon utilisée par l'industrie pour faire croire que les nouveaux médicaments sont meilleurs que les vieux consiste à en manipuler la conception, l'analyse et la couverture des études qui comparent deux médicaments actifs.

Peu importe qu'on utilise un placebo ou un médicament actif comme comparateur, très peu d'essais de l'industrie fournissent quoi que ce soit de valable pour les patients. En réalité, ils ont habituellement un impact négatif sur les patients, étant donné que leur but consiste à contribuer à la commercialisation de médicaments dispendieux qui n'ont rien à offrir et qui parfois même s'avèrent être la cause de torts graves.

Les documents internes de la compagnie obtenus dans le cadre

d'un procès ont montré ce qui motive l'industrie pharmaceutique à effectuer des essais cliniques. Oubliez toute la foutaise sur l'aide aux patients. Pfizer est très explicite à ce sujet et parle même de marketing hors indications, ce que la compagnie appelle dissémination de données hors indications[7]:

• les études commanditées par Pfizer appartiennent à Pfizer et non à une personne;

• l'objectif des données consiste à soutenir, directement ou indirectement, le marketing d'un produit :

- par l'enrichissement de l'étiquette, et des dossiers appuyant une demande d'autorisation de mise en marché ;

- par des publications pouvant soutenir l'équipe des représentants ;

- par des publications pouvant appuyer la promotion de l'utilisation hors indications.

• par conséquent, la commercialisation doit faire partie de toutes les activités de dissémination des données.

Il semble qu'au moins 97 % des 1 626 médecins danois qui aident les compagnies à titre d'experts cliniciens ne font pas de la recherche valable mais aident plutôt les compagnies à faire du marketing. Les pires parmi ces études sont les études de familiarisation, un des aspects les plus sombres de la collaboration des médecins avec l'industrie pharmaceutique.

Études de familiarisation

Les études de familiarisation n'ont généralement aucune valeur scientifique et ne disposent pas la plupart du temps d'un groupe de contrôle. On donne aux médecins une portion du nouveau médicament d'une compagnie en leur demandant de l'essayer sur leurs patients et de noter comment ça se passe. Les données assemblées sont plutôt inutiles et rarement publiées. Le véritable rôle des études de familiarisation consiste à leurrer autant de médecins que possible en les incitant à utiliser le nouveau médicament. Les médecins reçoivent des honoraires pour chaque patient, et bien que les compagnies appellent cela de la recherche, cela s'apparente plutôt à des pots-de-vin.

Selon un sondage allemand, deux tiers de ces soi-disant « études » n'avaient même pas de plan ni d'objectif précis et il n'était question de publication que dans 19 % des cas[8]. Les médicaments dont on fait la promotion dans les études de familiarisation étaient 10 fois plus dispendieux, en moyenne, que les médicaments couramment utilisés. Quand un journaliste allemand a révélé cette corruption, le chef de la direction de *Novartis* a écrit à ses employés que la compagnie avait agi à tous les égards en conformité avec les règles du code d'éthique que *Novartis* s'était engagée à respecter. L'avantage de la foutaise sur papier, c'est qu'elle n'« empeste » pas autant, du moins, pas directement.

Peu de médecins inscriraient sciemment leurs patients dans une étude qui les mettrait à risque dans le seul but de fournir à une compagnie un avantage commercial, et peu de patients accepteraient de participer[9]. Les études de familiarisation ne sont donc possibles que parce que la compagnie ne révèle à personne leur véritable objectif. Nous avons besoin d'un consensus de société en vertu duquel il est immoral de tromper les comités d'éthique et de déontologie et les participants de cette façon au sujet de la vocation réelle d'une étude.

Une des caractéristiques des études de familiarisation est leur recours à un très grand nombre de médecins qui traitent chacun un petit nombre de patients. La loi varie en fonction des pays, mais il est rare que les études de familiarisation nécessitent l'approbation d'un comité d'éthique indépendant ou d'un organisme de régulation des médicaments vu qu'on ne considère pas comme de la recherche, mais bien comme l'utilisation ordinaire d'un médicament déjà approuvé. L'ironie est totale, puisque au même moment, plusieurs médecins sont persuadés de contribuer à la recherche. À la différence des essais cliniques ordinaires, les études de familiarisation sont habituellement supervisées par des experts en marketing et des représentants qui tentent d'influencer les pratiques prescriptives des médecins tout en collectant des données dans leurs cabinets.

En 2006, des chercheurs danois ont documenté le fait que leur participation à une étude de familiarisation avait entraîné une hausse significative de l'utilisation des médicaments de la compagnie dans leurs pratiques même si l'effet était très dilué, étant donné que seuls 11 des 26 omnipraticiens avaient recruté des patients pour

l'étude[1112]. Les raisons justifiant cette étude étaient très ténues, il s'agissait de comparer un médicament pour l'asthme avec lui-même administré sous deux formes différentes, dans un essai sans double insu. AstraZeneca a payé les médecins 800 $ par patient recruté. On ignore combien de médecins ou de patients ont participé, l'étude n'ayant jamais été publiée, bien qu'il semble qu'elle se soit terminée en 2002. J'ai trouvé un rapport interne non daté de la compagnie qui mentionne que les données relative à 796 patients seraient archivées.

Une thèse de doctorat a révélé l'objectif poursuivi par *AstraZeneca* avec cette étude ; « [AstraZeneca] est très préoccupée de l'obtention de preuves cliniques tant pour informer les médecins de nouveaux produits en développement que pour instrumenter la commercialisation éventuelle » et « C'est mon opinion que c'était là une manière plus facile d'obtenir la collaboration d'un grand nombre d'omnipraticiens que d'aller les rencontrer et de les persuader[13]. »

Un éditorial qui l'accompagnait mentionnait que lorsqu'un cadeau ou une gratification de n'importe quelle nature sont consentis, on impose au récipiendaire une dette de reconnaissance. L'obligation de réciprocité que ce phénomène entraîne, que le récipiendaire en soit conscient ou pas, influencera le comportement. Les aliments, la flatterie, l'amitié sont de puissants instruments de persuasion, particulièrement quand on les combine[12].

Une dernière observation concernant la recherche vaut d'être mentionnée. Même quand des chercheurs universitaires mènent une recherche soi-disant indépendante sur des médicaments, l'industrie tente de s'en mêler. Des documents corporatifs internes qui ne devaient jamais devenir publics mais qu'on a pu connaître en raison de procédures judiciaires aux États-Unis, sont révélateurs[7]. Selon un courriel interne d'*AstraZeneca :*

> *Lilly* a dirigé avec beaucoup de succès un gros programme d'études conçues et lancées par des chercheurs [ECLC]. Elle offrait un soutien financier important mais exigeait en retour le contrôle des données. Elle a pu tirer avantage de plusieurs façons de ces données grâce à la collaboration d'une équipe de publication. Les données défavorables demeurent bien

cachées.

Le programme d'ECLC de *Bristol-Meyers-Squibb* [BMS] est en croissance rapide dans certains marchés et la plupart des propositions sont modifiées par BMS. L'axe stratégique principal est l'utilisation hors indications.

Janssen a aussi un programme bien organisé d'ECLC et nulle donnée ne peut être publiée sans l'approbation de Janssen. Les communications sont aussi contrôlées par Janssen. Les attentes sont élevées en relation avec les chercheurs qui publient des résultats favorables et ils sont bien récompensés pour leur collaboration. Ils semblent moins préoccupés que Lilly par les données défavorables qui pourraient se retrouver dans le domaine public.

Il me semble plutôt étrange que des compagnies puissent diriger des études lancées par des chercheurs et même disposer de programmes pour ce faire. Et s'il est exact que Janssen récompense les chercheurs qui publient des résultats favorables, cela ressemble à de la corruption.

Louer un meneur d'opinion pour « conseiller »

Pas moins de 1160 médecins danois ont été recrutés par l'industrie pharmaceutique pour conseiller une ou plusieurs compagnies dans un rôle décrit comme celui de membre d'un comité consultatif ou consultant (voir le tableau 8.1). Ce grand nombre suggère que, soit les gens travaillant dans l'industrie pharmaceutique sont exceptionnellement nigauds puisqu'ils semblent avoir besoin de conseil à chaque heure, vingt-quatre heures par jour, soit qu'ils sont particulièrement astucieux puisqu'ils achètent les médecins. *Pharmaceutical Marketing* a donné la réponse[14]:

Le processus du conseil consultatif est un des moyens les plus puissants pour approcher les gens et les influencer. Non seulement cela peut-il servir à donner sa forme d'ensemble à la formation médicale mais encore aider à identifier comment utiliser au mieux les individus, les incitant à souhaiter travailler avec vous – pendant que la transmission sublimi-

nale des messages les plus importants peut se poursuivre en toute tranquillité.

Le guide de commercialisation a poussé jusqua qualifier d'élèves à l'entraînement, des meneurs d'opinion dont plusieurs sont des professeurs d'université.

La plupart de ces consultations sont mieux décrites comme des actes de corruption et les consultants comme des pseudo-consultants. Dans un procès pour fraude criminelle contre *TAP Pharmaceuticals* qui s'est terminé par un arrangement l'amiable, le jugement décrit que les « consultants » ne rédigeaient jamais de rapports de leurs consultations ni ne facturaient TAP pour les heures consacrées ; de plus, les gens des ventes qui proposaient des médecins pour fréquenter les programmes des « consultations » n'avaient habituellement aucune discussion avec eux relativement aux services de consultation qu'on leur demanderait de rendre[15].

Ces consultations mènent souvent à l'autocensure. L'omnipraticien américain John Abramson décrit une étude défectueuse publiée dans le *New England Journal of Medicine* qui recommandait une statine particulière mais dont le coût de prévention d'un accident vasculaire cérébral était de 1,2 million de dollars[16]. Quand il demanda à un spécialiste de rédiger avec lui une critique de cet article, le spécialiste se défaussa expliquant qu'il faisait de la « consultation pour des compagnies pharmaceutiques ».

Quand je travaillais pour le compte d'*Astra-Syntex,* nous n'avions qu'un seul médicament important, le naproxène, un médicament pour l'arthrite et nous avions un consultant qui était spécialiste en rhumatologie. Son honoraire annuel correspondait à ce que je gagnais en six mois de travail. On lui payait cette forte somme année après année alors qu'il ne faisait guère autre chose que nous donner deux heures de formation en rhumatologie et réviser les dépliants préparés par le département du marketing. Il pouvait ne pas travailler plus de cinq heures pour gagner ce qui me demandait 900 heures de travail. Mon expérience ressemble à ce que d'autres ont rapporté. Notre consultant était favorable à notre médicament et les gens du marketing devaient trouver qu'il leur rapportait plus qu'il ne leur coûtait, mais je me demandais comment ils s'y prenaient pour le savoir. J'avais mes doutes.

Notre rhumatologue était un homme gentil qui se plaignait parfois qu'on ne l'utilisait pas assez, compte tenu de ce qu'on lui payait en honoraires. Je ne peux me rappeler s'il nous avait offert ses services ou si c'est nous qui l'avions approché. Mais je me souviens que des meneurs d'opinion influents utilisaient parfois leur influence sur le marché pour nous extorquer, ce que nous détestions. Quand on fait la critique de l'industrie pharmaceutique, il ne faut pas oublier qu'il y a des gens méprisables de part et d'autre de la clôture.

L'industrie a avantage à acheter des spécialistes, particulièrement ceux qui sont considérés comme des meneurs d'opinion puisqu'ils peuvent grandement influencer ce que les spécialistes et les omnipraticiens utiliseront. Nous avons fusionné la liste des médecins danois autorisés à travailler pour le compte de l'industrie pharmaceutique et celle de l'Association médicale du Danemark pour identifier les spécialistes qui travaillent le plus pour l'industrie. Le Tableau 8.2 présente la liste des spécialités des médecins, plus d'un sur cinq, qui collaborent avec l'industrie. Il n'est pas surprenant que ce sont les spécialités où les médicaments sont très coûteux et le marché potentiel très grand, qu'on trouve en tête, par exemple, l'endocrinologie, l'oncologie, l'hématologie et la cardiologie. Je ne sais pas pourquoi la dermatologie est en tête de la liste, mais un des motifs pourrait être qu'on y utilise beaucoup les corticostéroïdes et nombreux sont les médicaments récemment autorisés de cette classe, qui sont très coûteux, bien qu'ils ne soient en rien supérieurs à ceux qu'on utilise depuis des décennies.

TABLEAU 8.2 Pourcentages des spécialistes danois par catégorie ayant l'autorisation de travailler pour l'industrie pharmaceutique : données 2010.

Dermato. et maladies vénériennes	**39%**
Endocrinologie	**35%**
Oncologie	**30%**
Hématologie	**29%**
Cardiologie	**27%**
Maladies infectieuses	**26%**
Maladies pulmonaires	**21%**

Une enquête australienne a montré que le quart des spécialistes avaient été membres d'un comité consultatif d'une compagnie au cours d'une période d'une année[17]. La plupart des spécialistes ont dit avoir reçu moins de 4000 $ par année pour leurs services mais d'autres études ont montré que les meneurs d'opinion peuvent recevoir 50 000 livres sterling par an pour participer à un comité consultatif de compagnie[18], ou 400 000 $ pour tout juste 8 jours de consultation[19].

John Bell, professeur titulaire de médecine à l'Université Oxford a reçu 322 450 euros en 2011 pour son rôle au conseil d'administration de Roche[70]. Le rédacteur du *BMJ* écrivit à Bell en 2012 pour lui rappeler que Roche n'avait pas tenu sa promesse de rendre accessibles les études non publiées du Tamiflu aux chercheurs de la Collaboration Cochrane (voir le chapitre 3) ; et que Bell, à titre de membre du conseil d'administration était en partie responsable du comportement de Roche, qui en refusant l'accès à des données d'une grande importance pour l'intérêt public se disqualifiait du cercle des compagnies pharmaceutiques responsables[21]. La seule réponse de Bell fut qu'il avait acheminé la lettre à Roche.

Quatre des plus grosses compagnies fabriquant des implants du genou et de la hanche ont déboursé plus de 800 millions de dollars en 6 500 accords de consultation avec des médecins entre 2002 et 2006[22]. De grosses sommes d'argent ont aussi changé de mains en Europe. Certains médecins hospitaliers peuvent gagner jusqu'à 90000 euros de l'industrie, pour une conférence ou 600 000 euros en honoraires de « consultation[23] ».

Des documents internes des compagnies ont montré que les avis recherchés par les compagnies auprès des milliers de leurs consultants et membres des comités consultatifs ont bien peu à voir avec la recherche et tout à voir avec le marketing[24]. Lors d'une réunion avec de tels médecins, un directeur régional des affaires déclarait : « Nous souhaitons établir une étroite relation d'affaires avec vous[25]. » Cela est illégal au Danemark et devrait être interdit dans tous les pays. En vertu de la loi danoise[26], une requête afin d'obtenir l'autorisation de travailler pour une compagnie sera généralement refusée si le travail implique une collaboration avec le marketing, par exemple la rédaction du matériel de promotion,

l'entraînement pour les ventes, le conseil sur les arguments relatifs aux ventes, et la rédaction des documents destinés à des médecins, commandités par une société pharmaceutique et qui contenant des publicités sur les médicaments de la compagnie.

Je ne doute pas que nos règles soient contournées et que la plupart des médecins aident les compagnies dans leur marketing. J'en ai vu des exemples écrits et j'ai entendu des médecins raconter à d'autres médecins comment il était comique de participer à des jeux de rôles dans lesquels ils tenaient le rôle de médecins revêches à qui des représentants tentaient de vendre les médicaments de la compagnie. Il est surprenant que des médecins puissent tirer fierté d'avoir participé à cela.

Nous examinerons maintenant les médecins en tant que colporteurs de médicaments.

Louer un meneur d'opinion pour « éduquer »

> *Il est très déroutant de rencontrer des psychiatres universitaires qu'on a toujours respectés, soutenir un médicament le lundi et un autre le mardi.*
>
> *Je me souviens d'un psychiatre britannique bien connu que j'ai rencontré et à qui j'ai dit: « Comment allez-vous ? » Il me répondit: « Quel jour sommes-nous ? Je m'efforce d'identifier le médicament que je défends aujourd'hui. »*
>
> Robin Murray, professeur à l'Institut de psychiatrie, King's College, Londres[18,27]

La troisième catégorie importante des services rendus par les médecins danois aux sociétés pharmaceutiques est d'offrir des cours (voir le tableau 8.1). Près d'un millier de médecins ont l'autorisation de donner des cours dans des rencontres commanditées par l'industrie ou à l'occasion d'activités d'enseignement.

Tout comme pour les grands nombres de médecins qui seraient des « chercheurs » et qui donneraient des conseils aux compagnies, ce nombre n'a aucun sens jusqu'à ce qu'on sache à quoi servent tous ces médecins. Un millier de médecins dans un petit pays comme le Danemark cela signifie un médecin enseignant par vingt médecins. Puisqu'on n'a pas besoin de permission quand donne des cours

seulement à l'occasion, la plupart des médecins donnent plusieurs leçons chaque année. C'est ainsi qu'une très grande quantité de formations peut être donnée par les médecins et, aux États-Unis, plus de 60% de la formation médicale continue (FMC) est payée par les sociétés pharmaceutiques[28].

Il va de soi que c'est la générosité des honoraires qui attire pareille armée de médecins enseignants. En 2002, une enquête a relevé que les psychiatres américains étaient payés environ 3 000 $ pour un cours donné dans le cadre d'un symposium et que certains pouvaient gagner autant que 10 000 $[27]. La même année, 30 symposiums gratuits ont été commandités par une société pharmaceutique ou des fabricants de dispositifs à l'occasion du congrès annuel de l'American Heart Association et un cardiologue renommé s'est vanté d'avoir gagné plus de 100 000 $ pour les leçons données au cours des symposiums d'un seul congrès annuel[15]. Jerome Kassirer, l'ancien rédacteur en chef du *New England Journal of Medicine*, a souvent entendu dire par ses collègues que les médecins qui font le tour du pays pour des compagnies pharmaceutiques, changeant à répétition leurs discours pour mieux promouvoir les produits de ceux qui commanditent leur cours, se font appeler les « *putes* du marketing[15] ». Dans la même veine, les médecins qui travaillent pour plusieurs compagnies sont qualifiés de « *putes* des médicaments » par les représentants pharmaceutiques[29]. De pareilles attributions sont parfois utilisées comme « méthode de paiement » pour collaboration à des études de familiarisation, ce qui permet aux médecins de dire qu'ils n'avaient aucun conflit d'intérêts pendant la réalisation de l'étude[15].

L'industrie pharmaceutique prétend habituellement quelle n'a aucune influence sur le contenu de ces cours, contenu défini par les responsables de ces activités mais il ne faut pas croire ces déclarations. Le contenu des cours est toujours pré-évalué et ceux qui y assistent favorisent les médicaments du commanditaires par la suite[30,31]. Des documents qui ont fait l'objet de fuites, montrent que même quand le concept d'éducation a été promu avec énergie auprès des omnipraticiens dans des brochures assurant que « tout le contenu est indépendant de l'influence de l'industrie », les formateurs professionnels d'éducation médicale demandent aux compagnies pharmaceutiques de leur suggérer des conférenciers[32]. À

l'inverse, les compagnies demandent aux formateurs de s'assurer que le conférencier place correctement le produit de la compagnie. Une fois qu'un formateur a accepté deux médecins pour conférencier dans un séminaire sur la santé des femmes, Organon, qui fait maintenant partie de Schering-Plough, société qui vend des hormones, écrivit : « J'aimerais vous remercier une fois de plus pour votre aide politique... en relation avec l'orchestration de la représentation sympathique du sujet avec le conférencier. »

Le niveau de la générosité semble avoir aussi son importance : « Aux commanditaires de catégorie « platine », on offre de routine la possibilité de travailler avec nous pour le choix des thèmes du programme et des conférenciers de la session. »

Il est surprenant que les représentants de l'industrie, tant en Australie qu'au Royaume-Uni, qui ont l'habitude de nier tout ce qui peut leur donner mauvaise apparence, reconnaissent que ce soit là leur manière de mener leurs affaires. Peut-être que c'est déjà trop manifeste et que peu importe la manière avec laquelle on fait les choses, un médecin qui ne tient pas parole, ne sera jamais réinvité[24].

> Le directeur médical de l'Association britannique de l'industrie pharmaceutique a reconnu que selon qu'on l'appelle marketing, éducation ou recherche, tout relève du marketing et les compagnies évaluent le rendement de leur investissement dans les meneurs d'opinions.

Les compagnies ne reculent pas devant les moyens d'éviter de gaspiller leur argent et elles en sortent parfois blanchies. Selon des documents corporatifs internes, les « attributions sans restriction pour fins éducatives » peuvent être redirigées à des sociétés d'éducation médicale à buts lucratifs organisant des activités dans lesquelles la compagnie pharmaceutique contrôle les orateurs et le contenu, où les utilisations non autorisées des médicaments sont discutées et qui peuvent être accréditées par le Conseil d'agrément de l'éducation médicale continue des États-Unis, bien que cela ne soit pas permis pour les activités directement commanditées par les compagnies pharmaceutiques[25]. Dans un de ces cas, la compagnie d'éducation médicale s'inquiéta après avoir pris connaissance du contenu du résumé d'une présentation faisant partie d'un symposium satellite du congrès annuel de l'American Diabètes Associa-

tion. La compagnie exigea une copie des diapositives du présentateur pour « révision » et elle prépara des questions écrites à être présentées par l'auditoire pendant la période des questions suivant la présentation dans le but de neutraliser les commentaires défavorables sur son médicament. La stratégie s'est avérée efficace et conduisit le présentateur à revoir les aspects favorables du Neurontin[25].

Selon le *Practical Guide to Medical Education,* les « champions de produits » potentiels au sein de la communauté médicale sont indispensables pour influencer l'opinion des médecins et qu'il est « très important d'évaluer leurs perspectives et leur capacité potentielle d'influence pour les recruter dans des activités spécifiquement conçues pour établir des réseaux et leur procurer un programme de plateformes de communications appropriées[33]. » Une compagnie spécialisée dans la formation médicale a déclaré: « La formation médicale est un instrument puissant et capable de transmettre votre message à des auditoires bien ciblés et d'obtenir de ces auditoires qu'ils agissent d'une manière qui favorise vos produits[15]. »

Les prospectus racontent la même histoire. « Développement et gestion des meneurs d'opinion importants » était en 2009 le titre d'un cours destiné à enseigner comment reconnaître les meneurs d'opinion importants, entrer en contact avec eux pour les former et assurer leur gestion stratégique[34]. Les médecins les plus proéminents en tant que gentils chiots à faire élever par l'industrie ! La première page du prospectus parlait « de lier les affaires avec l'information » et annonçait la possibilité d'épargner 200 livres sterling en s'enregistrant tôt. Il fallait lire cinq pages de plus pour trouver le dénominateur: 1 299 livres sterling pour un cours d'une durée de deux jours sans oublier un supplément de 573,85 livres sterling quand on ne pouvait se passer de revoir toutes les présentations sur un CD ROM. C'est une image fort familière pour le biologiste que je suis. L'industrie pharmaceutique vit en parasite de nos sociétés et d'autres parasites vivent en parasitant les parasites. Tout comme dans la nature.

On enjoint les représentants pharmaceutiques de travailler avec les principaux meneurs d'opinion pour les transformer en « champions d'un produit » et aussi de trouver des jeunes qu'on pourra

soutenir pour leur faire acquérir un profil de notoriété qui rende possible de les transformer en meneurs d'opinion[34]. Un peu comme on l'a fait avec les jeunesses hitlériennes, qu'on pouvait laisser aller terroriser ceux qui par bon sens n'étaient pas encore membres du Parti.

Les médecins sont des vendeurs bien plus efficaces que les représentants pharmaceutiques. Un diaporama de Merck, obtenu par le *Wall Street Journal*, montrait que pour chaque dollar que Merck investissait dans une leçon donnée par un médecin, on retirait 3,66 $ par comparaison à 1,96 $ quand c'était le personnel de Merck qui donnait la même leçon[3S]. Les honoraires peuvent devenir très généreux pour les médecins qui sont des vendeurs efficaces[15,27,36]. Peter Wilmshurst, un cardiologue britannique et un lanceur d'alerte qui a révélé plusieurs exemples de fraude en recherche impliquant des médecins complices et des rédacteurs en chef de périodiques de spécialités écrivait en 2000[16] :

> Une compagnie pharmaceutique emploie plusieurs éminents cardiologues britanniques pour donner des cours aux médecins partout dans le pays afin de promouvoir les produits de la compagnie. Les cardiologues, connus par les employés de la compagnie sous le sobriquet du « Spectacle en tournée » touchent chacun de 3 000 à 5 000 [livres sterling du Royaume-Uni] plus les frais de déplacement pour une conférence d'une heure au Royaume-Uni. Certains membres du « Spectacle en tournée se sont montrés ouvertement en faveur de la compagnie ». Il en résulte qu'ils reçoivent chaque année de la compagnie plus d'argent que le salaire annuel de leur hôpital ou de leur université. Certains m'ont dit n'avoir pas parlé des effets secondaires néfastes des médicaments pour éviter de perdre des contrats de recherche lucratifs d'une compagnie pharmaceutique. Certains meneurs d'opinion importants impliqués en recherche pharmaceutique en sont venus à exiger des honoraires de conférencier tellement élevés que leurs engagements sont négociés par un agent.

Un médecin a raconté la grande générosité de *Wyeth* quand il

vendait son ISRS venfalaxine (Effexor) à des collègues[37]:

> On nous remettait tous des enveloppes quand nous quittions la salle de conférence. À l'intérieur se trouvait un chèque de 750 $. Le moment était venu de s'amuser en ville Recevoir des chèques de 750 $ pour discuter avec quelques médecins au cours de la pause du déjeuner était de l'argent tellement facilement gagné que j'en étais étourdi. Tout comme une addiction, il était très difficile d'arrêter.

Toutefois, quand ce médecin affirma à l'occasion d'une conférence que d'autres médicaments pourraient se révéler être aussi efficaces que l'Effexor, il fut immédiatement visité par le gérant de district de *Wyeth* qui lui demanda s'il avait été malade. C'est à ce moment que le médecin vendeur décida que sa carrière lucrative de conférencier commandité par l'industrie − en plus de sa pratique privée − était terminée.

Les compagnies pharmaceutiques reçoivent des rapports retraçant les prescriptions hebdomadaires des médecins, ce qui leur permet d'établir le rendement d'un médecin vendeur. Les pharmacies ne révèlent habituellement pas le nom des médecins aux sociétés qui colligent cette information mais on fournira les numéros de l'Agence du médicament et l'Association médicale américaine gagne des millions en permettant aux compagnies d'apparier ses dossiers des médecins américains avec leurs numéros de l'Agence du médicament. En 2005, les ventes des produits dérivés des bases de données, comprenant une somme indéterminée provenant de l'exploitation du fichier central de ses membres, a rapporté plus de 44 millions de dollars à l'Association médicale américaine[38].

Que l'argent de l'industrie corrompe l'intégrité que les patients attendent de leurs médecins et de leurs organismes a aussi été démontré en 1964 quand le Chirurgien général des États-Unis a publié un rapport sur le tabac et la santé qui condamnait le tabagisme. L'Association médicale américaine fut le seul organisme majeur en santé qui n'endossa pas le rapport. Elle avait reçu de l'industrie du tabac une somme totale de 18 millions de dollars sur plus de 14 ans[39].

Le tréfonds de la corruption universitaire est atteint quand des médecins aident les compagnies à faire la promotion de l'utilisation

hors indications de produits qui nuisent à leurs patients[25]. Cela devrait constituer un acte criminel. En effet, la promotion de l'utilisation hors indications *fait* habituellement du tort puisqu'on ne sait pas si pareille utilisation des médicaments procure un avantage alors qu'on sait que toute utilisation de n'importe quel médicament pour n'importe quelle maladie inflige toujours du tort à certains patients.

Un exemple notoire de l'utilisation hors indications de médicaments qui a fait tort à des centaines de milliers de bien-portants est la soi-disant hormonothérapie de remplacement. Ce nom a rendu légitime l'idée que des hormones devraient être consommées, non seulement au moment où survient la ménopause, mais pendant tout le reste de la vie des femmes. On en faisait la promotion en les prétendant aider pour pratiquement n'importe quoi, y compris la prévention de la maladie coronarienne mais quand on a fini par faire une étude randomisée, on s'est aperçu que les hormones *causent* la maladie cardiaque[40]. Wyeth se cachait derrière plusieurs initiatives[41]. Par exemple, elle avait commandité *Féminine Forever,* un ouvrage écrit par un médecin américain et plusieurs organismes de patients qui semblaient être indépendants.

Après qu'on eut trouvé que les hormones étaient néfastes, Novo Nordisk engagea une firme allemande de relations publiques qui expédia des lettres aux médecins dans lesquelles on minimisait les effets néfastes[42]. Schering, Jenapharm et Organon ont aussi lancé des campagnes massives de marketing dans lesquelles on dénigrait ces découvertes et on prétendait que, d'une certaine manière, elles ne valaient pas pour l'Allemagne. Un professeur expédia une « évaluation critique » à tous les gynécologues d'Allemagne dans laquelle une élévation significative de 29 % du risque de maladies cardiaques se transforma en « aucune réduction du risque cardiovasculaire[8] ». Le professeur était rémunéré par la grande industrie pharmaceutique mais il n'avait pas écrit l'information trompeuse, lui-même ; c'est Schering qui l'avait écrite. Mais l'information trompeuse fonctionna. Alors que les ventes d'hormones ont plongé aux États-Unis, presque rien ne changea en Allemagne.

Un jour, alors que je donnais un cours sur ces problèmes à des médecins en voie de se spécialiser, un médecin me dit qu'il appar-

tenait à une spécialité qui ne comptait que trois professeurs. Seules deux sociétés pharmaceutiques se faisaient concurrence et cela le déprimait d'assister à des cours donnés par deux des professeurs, parce qu'il était toujours facile d'identifier laquelle des deux compagnies était leur bienfaitrice. Il arriva que ces deux professeurs furent accusés d'inconduite scientifique et que je sois mis à contribution pour l'évaluation des deux cas qui étaient très intéressants mais, en vertu des règles danoises, je n'ai pas le droit d'en dire plus.

Je ne participe pas aux congrès internationaux qui portent sur des maladies particulières, mais j'ai assisté aux congrès annuels sur le SIDA quand je dirigeais le bureau de la coordination nordique pour les études sur le SIDA. Je me demandais pourquoi plusieurs de mes collègues présentaient des diapositives qu'ils n'avaient manifestement pas préparées eux-mêmes, puisqu'elles provenaient d'une société pharmaceutique. Je ne parvenais pas à comprendre pourquoi ils ne s'étaient pas donné le mal de leur donner l'apparence qu'ils les avaient préparées eux-mêmes. Particulièrement quand ils parlaient d'une étude commanditée par l'industrie à laquelle ils avaient collaboré. Une apparence plus universitaire aurait ajouté plus de confiance au travail. Les diapositives comportant un logo de compagnie, ou qui subodorent l'influence d'une compagnie d'autres manières, donnent mauvaise bouche aux auditeurs, comme s'ils voyaient une publicité.

Je ne savais pas à l'époque que les médecins qui collaborent avec l'industrie travaillent avec les mains liées. Je ne doute pas que ces médecins ne savent généralement pas − ou suppriment tout soupçon qui pourrait émerger − qu'on les utilise. Quand j'en ai discuté avec des collègues qui donnent des cours pour l'industrie, ils argumentent habituellement qu'ils sont persuadés que les médicaments qu'ils recommandent aux autres médecins sont bons, et peuvent même être sous-utilisés et qu'ils rendent service à leurs collègues. Est-ce là une rationalisation ou pas, je ne saurais dire mais ce que je ne comprends pas dans cet argument, c'est comment les médecins ont acquis au premier chef, l'idée que ces médicaments sont bons. Malheureusement, les médecins n'ont pas l'habitude de penser aussi loin, à moins que cela ne les serve de ne pas le faire.

Une rare reconnaissance officielle que les opinions des méde-

cins sont à vendre au plus offrant provient du rhumatologue canadien Peter Tugwell qui a écrit à plusieurs grosses sociétés pharmaceutiques pour solliciter des fonds au soutien de conférences de formation médicale continue de la part d'un organisme appelé OMERACT[43]:

> Nous pensons que le soutien d'une telle réunion sera très profitable à une compagnie dotée d'un intérêt à l'échelle de la planète pour les médicaments ciblés sur ces domaines. L'impact de la commandite sera fort puisque les gens invités à cet atelier, étant tous des meneurs d'opinion dans leur domaine, ont beaucoup d'influence auprès des agences de réglementation. Nous sommes actuellement à la recherche de commanditaires majeurs disposés à promettre un soutien de 5 000 et de 10000 dollars américains. Ces commanditaires majeurs auront la possibilité de désigner les participants représentant les intérêts de l'industrie et de participer activement à la conférence.

La formation médicale continue devrait constituer le test ultime du professionnalisme de la médecine[43]. Que peut-il y avoir de plus important que des médecins faisant la formation d'autres médecins pour améliorer la qualité des soins ? Pourtant les médecins espèrent obtenir quelque chose de valeur sans avoir à en payer le prix et il se trouve une variété de prédateurs commerciaux pour exploiter cet espoir tout en s'emplissant les poches[43].

L'industrie pharmaceutique fournit le tiers du budget de l'Association américaine de psychiatrie et quand on l'a interrogé, le porte-parole de l'Association a affirmé que sans ces fonds, au lieu de tenir le congrès annuel au Centre des congrès de Philadelphie, les membres auraient à se réunir au sous-sol du YMCA[43]. Le journaliste lui demanda facétieusement : « Qu'y a-t-il d'incorrect dans le fait de se réunir au sous-sol du YMCA ? En dehors de cela, les psychiatres sont assez riches pour payer eux-mêmes. »

Ce qui a peu retenu l'attention jusqu'ici est le fait qu'en achetant les meilleurs experts du domaine, l'industrie pharmaceutique corrompt aussi la révision par les pairs. Les rédacteurs de périodiques font appel aux experts pour savoir si une étude de recherche a été menée correctement et les experts à la solde de l'industrie

peuvent leur dire que la recherche est bonne même si elle ne l'est pas. Plusieurs experts détiennent des parts dans les compagnies et savent parfaitement bien ce que peut signifier pour une compagnie la parution d'une étude dans l'un des périodiques les plus prestigieux.

Les liens avec l'industrie peuvent aussi signifier que les médecins ne préviennent pas les régulateurs quand un décès est soupçonné d'être associé à un médicament et que, par exemple, ils demandent à la compagnie avant de soumettre un signalement. Certains médecins préfèrent même envoyer les signalements aux compagnies plutôt qu'aux régulateurs en raison de l'étroitesse de leurs relations avec elles et tant la FDA que l'EMA ont trouvé plusieurs cas où les compagnies ne leur ont pas fait suivre les signalements même quand des patients sont décédés[44,45].

9. VENDRE SOUS PRESSION

L'industrie pharmaceutique est unique parce qu'elle réussit à faire paraître l'exploitation pour une entreprise de grande noblesse.

Un ancien directeur médical de Squibb au cours d'une audience du Sénat des États-Unis[1]

Les études cliniques sont du marketing déguisé

Peu importe ce que fait l'industrie, peu importe comment elle désigne ses activités, peu importe ce qu'elle raconte à propos de la noblesse de ses intentions, il n'y a vraiment qu'une seule chose qui compte : vendre des médicaments.

On y arrive avec une très grande efficacité en contrôlant soigneusement le flot et le type d'informations qui circulent relativement aux médicaments, tant dans les articles scientifiques que par l'entremise du marketing. Ces études cliniques sont rarement de la recherche au sens strict de ce terme (voir le chapitre 5) ; c'est du marketing travesti en recherche. Les études sont souvent fautives sur le plan de leur conception et de nouvelles erreurs sont introduites au moment de l'analyse des données. Puis, les résultats trompeurs sont diffusés et moussés d'une manière qui assure que peu importe ce qu'une étude réalisée d'une manière honnête aurait montré, elle en arrivera à une conclusion utile pour stimuler les ventes[2,8].

Ma thèse a démontré que ce que publie l'industrie ne peut tout simplement *pas* être vrai. J'ai identifié 196 études à double insu dans lesquelles un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) avait été comparé à un autre AINS pour des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde[2]. Il s'agit là d'une maladie très variable, ce qui rend difficile de percevoir des différences entre deux médi-

caments semblables mais, en dépit de cela, les études étaient microscopiquement petites et la taille médiane de l'échantillon ne comptait que 27 patients dans chaque groupe[3]. On pourrait donc s'attendre à ce que presque toutes les différences significatives soient survenues par hasard, c'est-à-dire que 5 % des différences soient significatives sur le plan statistique, 2,5 % en faveur du nouveau médicament et 2,5 % en faveur du médicament de comparaison.

Pourtant, 14 % des différences, c'est-à-dire trois fois plus que ce qu'on aurait attendu, étaient significatives sur le plan statistique, et dans 73 études, *toutes* les différences favorisaient le nouveau médicament par comparaison à 8 études qui favorisaient le médicament de comparaison[3]. Il était rarement possible de vérifier les analyses statistiques, mais j'ai trouvé 12 études dans lesquelles les différences prétendument significatives sur le plan statistique, ne l'étaient pas et 5 études dans lesquelles j'ai fortement soupçonné qu'elles ne l'étaient pas. Dans *toutes* ces 17 études, les résultats faussement significatifs favorisaient le nouveau médicament. Les résultats des effets secondaires étaient encore plus frappants. Dans *toutes* les 39 études dotées de différences significatives des effets secondaires, les différences favorisaient le nouveau médicament.

C'est ainsi que les nouveaux AINS semblaient être meilleurs que les anciens. Et leur mise en valeur dans les conclusions et les résumés des articles était encore plus spectaculaire. Dans 81 études, les conclusions préjugées favorisaient le nouveau médicament et dans une seule étude la conclusion favorisait le médicament de comparaison ($P = 3.4 \times 10^{23}$).

Pourtant, quand j'ai regardé les données (présentées en valeurs moyennes dans les articles), la supériorité impressionnante des nouveaux médicaments est disparue. Le résultat le plus courant concernait la force de la préhension et il n'y avait pas de différence entre les nouveaux médicaments et les médicaments de comparaison, en moyenne[9].

J'en ai conclu que le résultat le plus important quand on compare deux AINS est de reconnaître lequel les patients préfèrent dans une étude croisée au cours de laquelle ils font l'expérience des deux médicaments, dans un ordre aléatoire. Les patients sont cer-

tainement les meilleurs juges pour jauger l'importance d'un certain soulagement par comparaison aux effets secondaires des médicaments. La plupart des études avaient utilisé l'indométhacine comme médicament de comparaison, un vieux médicament mis en marché en 1963 et qui, selon les mythes et les études boiteuses de l'industrie, aurait eu beaucoup d'effets secondaires. Pourtant, dans les études croisées comportant l'indométhacine, les patients la préféraient presque aussi souvent que les nouveaux AINS (voir l'illustration 8.1)[10]. L'illustration montre que plus grande est l'étude, moindre est la variation de la différence entre les deux médicaments. C'est ce que permet d'atteindre la théorie statistique. Quand on répartit au hasard quelques patients, il arrive qu'un plus grand nombre de patients atteignent un meilleur pronostic dans le groupe indométhacine que dans l'autre groupe et parfois, plus de patients ont un mauvais pronostic. Quand on répartit au hasard beaucoup de patients, les groupes sont très semblables et les résultats sont plus précis que ceux d'une petite étude. On s'attend à ce que les résultats de plusieurs études qui se ressemblent se regroupent à l'intérieur d'un entonnoir symétrique, ce qui est le cas, sauf pour deux résultats qui sont tellement à l'écart, qu'il faut soupçonner qu'il y ait eu fraude.

Deux études sur 32 constituent un taux élevé de fraude (6 %) et quand j'ai montré l'illustration à un collègue de l'industrie, il s'esclaffa en disant que tout le monde savait qu environ 5 % des études étaient frauduleuses, c'est-à-dire plus ou moins imaginées. La fabrication de données est tellement répandue dans l'industrie pharmaceutique, qu'il existe un terme d'argot pour le désigner : « étiquetage à sec » ou « *graphiting* » aux États-Unis et « fabrication » au Japon[11].

Quand j'ai soutenu ma thèse, en 1990, les deux examinateurs estimaient que les AINS étaient un domaine particulièrement mauvais parce la concurrence sur le marché était très forte. Mes résultats étaient trop choquants pour qu'ils puissent comprendre clairement ce qu'ils signifiaient. Cependant, depuis lors, on se trouve confronté aux mêmes problèmes dans tous les domaines de la thérapeutique qu'on a étudiés correctement.

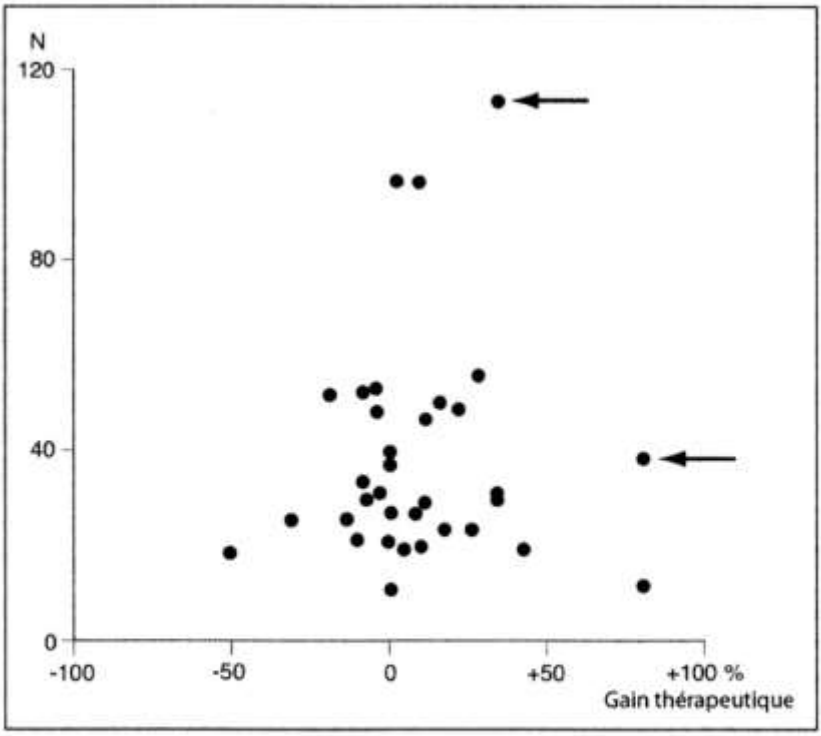


FIGURE 9.1 Différence de la proportion de patients préférant un nouvel AINS et la proportion de patients préférant l'indométhacine dans 34 études croisées. Les flèches indiquent deux études aux valeurs extrêmes qui sont probablement frauduleuses.

Les médicaments qui abaissent les lipides sont un autre exemple d'un marché marqué par une forte concurrence. Dans les études face à face des statines, il n'y a souvent pas d'aveuglement, aucune dissimulation de la répartition au traitement (ce qui signifie qu'on peut avoir violé la randomisation), le suivi est médiocre et on n'effectue aucune analyse selon l'intention du traitement (dans laquelle le cheminement de tous les participants est pris en compte, y compris celui de ceux qui ont laissé tomber l'étude)[12]. Le financement provenant du manufacturier du nouveau médicament plutôt que du médicament de comparaison, était associé à des résultats plus favorables (rapport de cotes = 20) et des conclusions plus fa-

vorables (rapport de cotes = 35). Ce n'est pas surprenant compte tenu du fait que les études face à face des statines ne sont pas conçues correctement et que les doses que l'on compare dans la plupart des études ne sont pas équivalentes[13]. De plus, il n'existe pas d'études de bonne qualité qui aient comparé diverses statines pour des résultats cliniques pertinents comme les évènements propres à la maladie coronarienne. Par contre, au moins 29 études contrôlées au placebo ont porté sur de tels évènements, ce qui suggère que plusieurs de ces études étaient incompatibles avec l'éthique, puisque l'on a refusé aux patients assignés au placebo, l'accès à un médicament efficace.

En examinant la situation en survol, une révision Cochrane contenant 48 articles comprenant au total des milliers d'études individuelles a trouvé que les études commanditées par l'industrie avaient plus souvent des résultats favorables quant à l'efficacité, aux effets secondaires et aux conclusions favorisant le médicament ou bien le dispositif, en comparaison avec les études qui n'étaient pas commanditées par l'industrie[14].

Les nombreux trucs de l'industrie ont rendu possible, l'impossible. Il est très rare que le titre d'un article dise tout ce qu'on doit savoir mais en voici un exemple[15]: « Pourquoi l'olanzapine est meilleure que le rispéridone, le rispéridone meilleur que la quétiapine et la quétiapine meilleure que l'olanzapine : une analyse exploratoire d'études de comparaison face à face d'antipsychotiques de deuxième génération. » Dans une perspective mathématique, cela ne devrait pas être possible. Quand A est plus élevé que B et quand B est plus élevé que C, C ne peut alors pas être plus élevé que A.

La rédaction par des rédacteurs anonymes (nègres)

L'information trompeuse des articles originaux de recherche est propagée dans une foule de révisions écrites par des rédacteurs anonymes et d'autres articles secondaires. La rédaction par des rédacteurs anonymes est très néfaste pour la santé publique, puisqu'elle trompe les médecins au sujet des avantages et des effets nocifs des médicaments[16]. C'est aussi une fraude, puisque c'est sciemment qu'on trompe les médecins. L'objectif de ne pas dire aux

lecteurs qui a écrit l'article est de faire croire que celui-ci provient d'universitaires éminents et désintéressés plutôt que d'un commanditaire corporatif.

Les articles rédigés par des rédacteurs anonymes sont par la suite cités dans les imprimés commerciaux et d'autres articles écrits par des rédacteurs anonymes, comme s'ils constituaient autant de vérifications indépendantes de l'efficacité, de l'innocuité et de la supériorité sur les autres médicaments. C'est ainsi que les gens du marketing publient des articles rédigés par des rédacteurs anonymes, qui sont utilisés par le même personnel du marketing, une manière parfaitement incestueuse de persuader les médecins qui ne se méfient pas, d'ajouter foi à ce qu'ils pensent avoir été écrit par leurs leaders.

Si ce n'était pas la tromperie qu'on vise, on s'attendrait à ce qu'une compagnie nous révèle le nom l'auteur, qu'il a été payé pour écrire l'article qu'on lui a commandé et pour faire paraître l'article sous son nom. Mais au lieu de cela, les compagnies se donnent grand mal pour trouver des universitaires qui cacheront l'escroquerie sous leur signature et pour éviter toute mention du travail du « nègre » médical, même dans les remerciements de l'article. Les universitaires sont payés pour leur non-travail et peuvent recevoir par courrier l'offre d'un paiement de dizaines de milliers de dollars simplement pour ajouter leur nom à un article de revue qu'ils n'ont jamais lu, article moussant les mérites d'un nouveau médicament de la compagnie[17].

La rédaction anonyme corrompt la confiance si essentielle dans la communication scientifique. Elle semble donner lieu à une situation gagnant-gagnant pour les médecins et la compagnie qui partagent l'intérêt de ne jamais dire à personne quoi que ce soit à propos de cet arrangement. Cependant, des procès ont permis à tout le monde de jeter un coup d'œil sur cette sale affaire. Je commencerai par décrire à quel point cette pratique déloyale est répandue.

Une étude des articles sur l'antidépresseur sertraline (Zoloft, Pfizer) a montré que durant une période de trois années, 55 articles avaient été écrits par une agence de rédaction médicale, *Current Medical Directions,* alors que seulement 41 articles avaient été rédigés par d'autres auteurs[18]. Uniquement deux des 55 articles

mentionnent le travail de rédaction de personnes n'apparaissant pas dans la liste des auteurs et *tous* les résultats étaient favorables à Pfizer.

En 2007, *l'International society of Medical Planning Professionals* ajouta un atelier à son congrès annuel au cours duquel un consultant sonna l'alerte sur les dangers liés à la découverte par des régulateurs du médicament, d'un plan de publications : « Par exemple, une stratégie de publication stipulait : "Nous allons faire paraître 80 articles cette année sur un médicament, traitant tous de l'utilisation hors indication. Cinquante seront des articles de revue pour lesquels nous paierons quelqu'un afin qu'il discute de l'utilisation hors indication...]"[19]. »

Nous avons eu accès tant au protocole qu'à la publication de 44 études lancées par l'industrie et avons utilisé notre échantillon pour étudier la rédaction par des rédacteurs anonymes[20]. Nous n'avons trouvé aucun protocole d'étude ni aucun article qui disent d'une manière explicite que le rapport de l'étude clinique ou le manuscrit devaient être rédigés par les chercheurs cliniques et aucun des protocoles ne stipulait que les chercheurs cliniques devaient participer à l'analyse des données. Nous avons trouvé la preuve de rédaction par des rédacteurs anonymes pour 75% des études, proportion grimpant à 91 % quand on inclut les cas dans lesquels une personne se qualifiant pour être auteur, était remerciée plutôt qu'incluse parmi les auteurs. Dans la plupart des études, les rédacteurs anonymes que nous avons identifiés étaient des statisticiens, mais nous en avons probablement manqué d'autres puisque nous ne disposions que d'une information limitée pour identifier l'omission potentielle d'autres personnes qui auraient être auteurs. Le protocole d'une étude est un document important, mais seuls cinq protocoles ont identifié explicitement leur auteur. Aucune de ces personnes − qui étaient toutes des salariés de la compagnie − ne faisait partie de la liste des auteurs des publications ni n'était mentionnée sous la rubrique des remerciements, bien qu'un protocole ait précisé : « L'auteur de ce protocole sera inclus sur la liste des auteurs. ». Les « nègres » travaillent dans l'obscurité la plus complète et redoutent la lumière, semble-t-il.

Une bonne manière de réduire la prévalence des auteurs anonymes et des invités est d'écrire dans l'article qui a fait quoi, comme

dans un générique de film. Cette proposition a été formulée par Drummond Rennie en 1996 et le *Lancet* a été le premier périodique à l'adopter, en 1997[21]. Voici un exemple :

> Mlle Yank a d'abord conçu puis mis en œuvre cette étude : elle a recueilli les données, les a analysées puis interprétées et elle a écrit l'article. Le Dr Rennie a aidé à la mise au point du concept et à la mise en œuvre de l'étude puis a participé à la collecte des données, et fait la révision critique de l'article pour une part importante de son contenu intellectuel.

En vertu des critères internationaux de qualification d'un auteur, les personnes identifiées comme auteurs, doivent avoir fait toutes les contributions importantes qui suivent : (1) avoir conçu et rédigé l'article ou analysé et interprété les données ; (2) avoir fait un premier jet de l'article ou l'avoir révisé pour en critiquer le contenu intellectuel important ; (3) avoir approuvé la version finale de l'article avant sa publication[22]. Ces critères ont permis d'étudier si les auteurs d'articles de recherche originale du *Lancet*, méritaient d'être auteurs. Bien que Yank et ses collaborateurs aient utilisé une définition très conservatrice de l'auteur invité, 44 % des auteurs ne satisfaisaient pas ces critères permissifs pour être considérés comme auteurs[22].

Les études fondées sur les déclarations des gens sous-estimeront les problèmes en raison du préjugé concernant ce qui est socialement souhaitable. Pourtant, une étude de ce *type* a rapporté 13 % de rédaction par des rédacteurs anonymes parmi les articles publiés par six périodiques majeurs en médecine et 21 % d'auteurs invités[22].

David Healy a décrit l'attitude naïve de certaines compagnies à l'égard des médecins. « Nous avons demandé à notre rédacteur de rédiger une première ébauche à partir de vos travaux publiés. Nous la joignons au présent envoi. » Quand Healy en désaccord avec une révision complaisante relative à nouveau médicament avait suggéré des modifications, la compagnie lui répondit qu'il avait raté des « points importants sur le plan commercial » et publia l'article sous le nom d'un autre universitaire[23].

Quand un peu de lumière brille sur les rédacteurs anonymes, c'est habituellement sous la formule « XX a fourni une aide édito-

riale » ce qui signifie que « XX a rédigé l'article », et quand seul un mince éclairage franchit les ombres, on apprend que les auteurs remercient XX pour son aide. Son aide à quoi ? Avoir préparé le café pendant que les cliniciens débordés faisaient l'analyse des données ? À peine.

La machine du marketing

Avec une pléthore d'articles trompeurs disponibles, il n'est pas difficile de laisser le marketing porter le coup fatal, mais le marketing reste efficace même sans pareille documentation. Ce qui constitue peut-être l'exemple le plus notoire de ce phénomène dans l'histoire de la médecine est lié au traitement des ulcères d'estomac. Il y a cinquante ans, les ulcères étaient souvent traités par chirurgie, mais James Black de la société américaine Smith Kline & French inventa la cimetidine, un médicament qui réduit l'acide de l'estomac. Il apparut sur le marché en 1977 sous le nom de Tagamet[24] et Black mérita le prix Nobel.

Le succès de la compagnie allait être battu en brèche par Paul Girolami, un contrôleur financier qui allait se hisser à la direction générale d'une société britannique, Glaxo.

Celle-ci était renommée pour ses formules de lait pour nourrissons et n'avait pas d'activités aux États-Unis. En 1983, Glaxo mit en marché un médicament très similaire, la ranitidine (Zantac) en recourant à une stratégie très inhabituelle. Au lieu d'offrir le médicament à un prix inférieur au Tagamet, le prix était de 50 % plus élevé pour suggérer aux gens qu'il s'agissait d'un meilleur médicament. Ce n'était pas vrai, mais Girolami lança la campagne de promotion la plus coûteuse et la plus accrocheuse qu'on ait jamais vue. Il recruta des vendeurs de médicaments qui travaillaient déjà pour Hoffmann-La Roche aux États-Unis et fit littéralement exploser le malaise des brûlements d'estomac. On paya Gallup pour faire des enquêtes sur les Américains et Gallup ramena les résultats qu'on voulait, établissant que près de la moitié des Américains souffraient de brûlements d'estomac chaque mois, ce qui donna naissance à la campagne *Brûlements d'estomac à travers l'Amérique.* Glaxo recruta aussi une célébrité, une actrice qui a raconté au public comment Zantac l'avait aidée.

À peine trois années après ce lancement, Zantac avait dépassé les ventes de Tagamet et devint le médicament le plus vendu du monde entier, et Girolami fut anobli par la reine Elizabeth. Cela ressemblait plus à une intrigue provenant de l'imagination d'un romancier qu'à la réalité, mais malheureusement, c'était bien la réalité qui montra aussi au monde que même la recherche du niveau d'un prix Nobel ne parvient pas à l'emporter sur le marketing. Cela changerait l'industrie pharmaceutique pour toujours, comme le disent les contes de fée et lança une ère marquée par un horrible gaspillage des fonds publics relativement au marketing de l'industrie pharmaceutique et par très peu d'efforts pour l'innovation.

Les compagnies pharmaceutiques ont institutionnalisé la tromperie[24] et Pfizer gagna la course du manque d'éthique.

Depuis sa fondation en 1849, la compagnie avait fait la preuve de son aptitude à persuader les gens de prendre plus de médicaments de sorte qu'il n'était pas surprenant qu'elle devienne la plus grande compagnie pharmaceutique du monde. Quand son PDG partit à la retraite en 2000, il déclara qu'il avait récemment acheté un bateau, mais que parce qu'il ne disposait d'aucun endroit où l'amarrer, il avait aussi acheté un port de plaisance[24].

Le contrôle très étroit sur l'information peut échapper à l'attention de la plupart des médecins, mais il se peut aussi que leurs patients pensent autrement[25].

« Ma patiente a lu en diagonale la prescription que je venais de lui remettre puis elle a regardé le stylo que j'avais utilisé pour la signer. La même marque de commerce apparaissait sur les deux objets. Elle ne dit rien, mais je savais ce qu'elle pensait. »

Les omnipraticiens se fient à l'industrie pharmaceutique pour être leur principale source d'information[11,26,27]. Une étude révèle que 6 % disent rencontrer des représentants pharmaceutiques[27] et, en Australie, 86% des spécialistes avaient rencontré un représentant au cours de la dernière année[28]. Des échantillons gratuits de médicaments sont habituellement échangés lors de ces visites[29] et ces échantillons sont très efficaces pour persuader les médecins d'utiliser des médicaments coûteux. C'est ce qui explique que la valeur de ces échantillons comptait pour près du quart de tous les

coûts du marketing en 2004[30]. C'est un beau geste de donner gratuitement une boîte de pilules, mais certains médecins les vendent à leurs patients ou les facturent à leur gouvernement[31,32].

Les médecins sont naïfs d'une manière surprenante et ne comprennent pas à quel point ils se font manipuler. La plupart des médecins sont persuadés que l'information donnée par l'industrie pharmaceutique leur est utile[27,33,35]. Quand on les questionne en entretien, ils remettent en cause l'objectivité de l'industrie mais tiennent néanmoins pour juste l'information quelle donne, se sentant capables de séparer l'information crédible de l'information trompeuse[27]. La vérité – qu'on a démontrée dans plusieurs études de recherche – est que les médecins ne sont *pas* capables de distinguer la vraie information de la fausse[26,33,35]. Comment le pourraient-ils d'ailleurs alors qu'on ne leur donne que de l'information trompeuse[3S] ?

Les médecins croient que leurs actions sont fondées sur l'efficacité des médicaments mais des études ont montré que leurs croyances suivent de très près les prétentions du marketing. Une étude portant sur 85 médecins dont le tiers étaient des spécialistes en médecine interne a montré que 71% croyaient qu'une circulation sanguine cérébrale entravée était une cause majeure de démence sénile et un tiers avaient trouvé que les vasodilatateurs cérébraux étaient utiles pour traiter des patients âgés et confus[26]. Pourtant, la démence n'est pas causée par une entrave circulatoire et les médicaments ne fonctionnent pas. La moitié de ces médecins croyaient aussi qu'un dérivé de la morphine, le propoxyphène, est plus efficace que l'aspirine, alors qu'il est pire et à peine meilleur qu'un placebo.

Je doute que les mêmes médecins achèteraient un lave-linge qui coûte dix fois plus que les autres tout simplement parce que son manufacturier aurait comparé son appareil avec les moins coûteux et prétendrait que le sien est le meilleur. Mais les services de santé sont différents. Les médecins ne sont pas imputables sur le plan financier de leurs choix et prescrivent souvent des médicaments qui sont dix fois plus chers que d'autres plus anciens, bien que la seule information dont ils disposent provienne du manufacturier du produit le plus cher.

Parce que le marketing est si efficace, l'industrie lui consacre des sommes colossales. Déjà, il y a vingt ans, l'industrie dépensait chaque année de 8 000 à 15 000 dollars par médecin aux États-Unis[36]. Les dépenses actuelles dépassent 1 milliard de dollars par année aux États-Unis ; on trouve un représentant pharmaceutique par cinq médecins en cabinet et 12 % d'un échantillon randomisé de médecins avaient reçu des incitatifs financiers pour participer à des études. Vous et moi payons pour tout cela par nos impôts. Nous ne payons pas que le marketing extravagant mais aussi le remboursement des médicaments parce qu'ils sont tellement coûteux que les gens ne peuvent pas se les payer.

La rencontre des représentants pharmaceutiques entraîne des requêtes d'ajouts au formulaire des médicaments d'une compagnie, bien que la plupart des médicaments demandés n'aient qu'un petit sinon aucun avantage thérapeutique sur les médicaments existants. Cela entraîne des coûts plus élevés pour les médicaments et réduit la prescription des médicaments génériques tout en entraînant par ailleurs des prescriptions non rationnelles[33]. Une étude a montré que des médecins étaient plus susceptibles que d'autres de demander l'ajout de ces médicaments à la suite de rencontres avec les représentants des compagnies (rapport de cotes = 13) ou bien quand ils avaient accepté de l'argent de leur part (rapport de cotes = 19)[37].

Les repas commandités entraînent une augmentation des requêtes d'ajouts au formulaire, même quand l'information échangée au cours du repas sur les médicaments du commanditaire ou de la concurrence est incorrecte[33]. Au cours d'une étude où les représentants savaient que leur présentation était enregistrée, 11% des énoncés concernant le médicament du commanditaire étaient incorrects mais le favorisaient, alors qu'aucun des commentaires portant sur les produits de la concurrence n'était favorable[34]. On peut penser que la situation est bien pire dans les rencontres de personne à personne où il n y a pas de témoin.

Chaque fois que les études de recherche ont examiné des relations dose/effet, elles existent bel et bien[33]. Donc, plus est grande l'exposition aux gens de l'industrie, pire c'est pour les patients et nos économies nationales.

Les soi-disant évènements à visée éducative ne font guère

mieux. Le médicament du commanditaire est toujours présenté sous un jour favorable et la prescription change en faveur du médicament du commanditaire[33].

Une des meilleures choses qu'une compagnie puisse faire est d'inviter les médecins dans un hôtel somptueux. Au cours d'un voyage aux Caraïbes tous frais payés, les médecins ont appris l'existence d'un nouvel antibiotique intraveineux et d'un nouveau médicament cardiaque intraveineux[38]. Il ne se trouva qu'un médecin sur vingt pour reconnaître que pareil voyage pourrait influencer ses décisions de prescrire, les dix-neuf autres le niant. Pourtant l'utilisation dans les hôpitaux du premier médicament fit plus que tripler tandis qu elle atteignit un peu plus du double pour le second médicament, alors qu'il ne survint pratiquement aucun changement des profils de prescription pour ces deux médicaments à l'échelle nationale. II est intéressant de constater que ces nouveaux médicaments ne remplacèrent pas des anciens ; ils n'ont fait qu'augmenter l'utilisation d'ensemble des médicaments, tout comme nous l'avons vu pour d'autres secteurs comme les AINS (voir le chapitre 14) et les ISRS (voir le chapitre 17). Pour un motif inconnu, les noms de ces médicaments n'ont pas été révélés, mais les propriétaires d'hôpitaux et les contribuables paient pour les voyages de ce type, plusieurs fois ce qu'ils ont coûté aux compagnies.

Il n'est pas surprenant qu'une part importante des revenus de l'industrie pharmaceutique provienne des médicaments d'imitation. Ils sont rarement meilleurs que les anciens médicaments[2,39], mais on est maintenu dans l'obscurité à ce propos puisque l'industrie évite généralement les études comparatives face à face avec des médicaments établis et quand il lui arrive d'en faire, ces études sont souvent truquées[215,40,41]. Les études financées publiquement qui comparent un nouveau médicament avec un médicament établi révèlent habituellement qu'on a gaspillé de grosses sommes d'argent pour des médicaments qui ne sont pas meilleurs que des médicaments bien moins coûteux[40,45].

Une étude provenant de la Colombie-Britannique a montré que même en recourant à une définition généreuse de ce qui constitue une percée en thérapeutique, 80 % de l'augmentation des dépenses en médicaments entre 1996 et 2003 s'expliquait par de nouveaux

médicaments brevetés qui n'offraient aucune amélioration sensible[39]. Si seulement la moitié des médicaments d'imitation avaient été vendus à un prix concurrentiel avec celui d'anciens médicaments, l'État aurait pu épargner le quart de sa dépense totale pour les médicaments ordonnancés.

Les médecins disent ne pas prendre au sérieux les publicités des médicaments dans les périodiques, mais ils en sont influencés, sinon on ne les y trouverait pas. Un article de 2003 portait sur 287 publicités pour des médicaments contre l'hypertension ou les graisses sanguines et trouva 125 prétentions publicitaires comportant des références[46]. Pourtant, 23 des références étaient introuvables puisqu'elles renvoyaient à des données dans des dossiers, ou bien à des monographies inaccessibles, ce qui signifie qu'elles ne constituaient qu'une mise en scène visant à donner une apparence « scientifique » à la publicité.

Une analyse de 109 publicités pleine page, parues dans 10 périodiques médicaux renommés, a montré que, dans la moitié des cas, ces publicités conduiraient à des prescriptions incorrectes, si les médecins ne disposaient d'aucune autre information à propos du médicament[47].

Un membre de l'industrie qui répondait à un article du *BMJ* dans lequel nous avions comparé les révisions Cochrane avec les métas-analyses commanditées par l'industrie d'un même médicament utilisé pour traiter une même maladie, donna une explication amusante du problème des références introuvables sous le titre, « Mensonges pharmaceutiques[49] ».

> Nous avons des médecins provenant des quatre coins du monde qui s'amènent en Australie en vols de première classe voyageant tous frais payés pour nous vanter les grands mérites d'un médicament donné. Quand on lit le texte imprimé en petits caractères sur les dépliants de la compagnie pharmaceutique, on apprend que la plupart des références se trouvent dans le « fichier » ou ont été présentées lors d'une session du milieu de la nuit au *Congrès des cardiologues du Darfour.* À titre de directeur médical d'une société pharmaceutique, j'ai appris comment faire publier des articles dans un périodique, dont l'un promettait publication quand on

achetait 2000 tirés-à-part au coût unitaire de 10 dollars.

Pour résumer tout cela, une révision systématique de 58 études a montré que l'information provenant de l'industrie pharmaceutique entraîne l'augmentation de la fréquence des prescriptions, des coûts plus élevés et une réduction de la qualité des prescriptions[50]. Il faut demander à nos politiciens d'interdire le marketing des médicaments parce qu'il est néfaste[33,38,51,52], tout comme l'est le marketing du tabac, le motif pour lequel on interdit toute publicité des produits du tabac.

> Les compagnies pharmaceutiques recourent à la rhétorique du libéralisme pour défendre leur droit de faire de la publicité, mais le libéralisme défend le droit des gens de faire ce qu'ils souhaitent faire dans la mesure où cela ne cause pas de tort à autrui et non pas celui des compagnies à infliger des torts gigantesques aux gens et aux sociétés, en toute impunité[11].

Présentement, la plupart des médecins sont d'accord pour qu'on bannisse les vendeurs de médicaments des fonctions de conférenciers[23], mais ils sont en cela contradictoires puisque la plupart d'entre eux rencontrent des vendeurs chaque semaine[33]. Et cela empire continuellement. En 2004, aux États-Unis, il y a eu 237 000 rencontres et conférences commanditées par des compagnies pharmaceutiques et mettant en vedette un médecin vendeur et 134 000 dirigées par un vendeur de l'industrie. À peine 6 ans auparavant, les médecins et les vendeurs de l'industrie n'avaient organisé ensemble que 60 000 conférences[53].

Parlons maintenant des messages infiltrés. L'industrie dispose d'armées de correspondants virtuels payés qui répandent la propagande pharmaceutique sur Internet, qu'ils déguisent en opinions. En outre, la plupart des grands médias ont des relations avec l'industrie pharmaceutique. Par exemple, James Murdoch, fils de Rupert Murdoch, faisait partie du conseil d'administration de GlaxoSmithKline et la PDG de Time Inc, Laura Lang, a déjà travaillé pour Pfizer et Bristol-Meyers Squibb. Cela aide à expliquer pourquoi on voit si souvent paraître des articles dans les médias qui sont des copies des communiqués de presse des compagnies sur leurs médicaments miracles. Tout comme l'industrie pharmaceutique, les

médias sont très influents et quand ces deux géants joignent leurs forces, les mensonges atteignent leur apogée. L'industrie tente aussi de faire des changements dans Wikipédia, histoire d'assurer qu'y paraissent aussi des messages moussant la bonne image de l'industrie.

Vendre sous pression *ad nauseam*

Les médicaments contre la nausée et les vomissements racontent comment les efforts bénévoles de 100000 patients ont été gaspillés à cause d'une recherche mal dirigée. L'Ondansetron est un exemple classique de cela. Quand on eût examiné soigneusement 108 rapports d'études, il s'avéra que 14 d'entre eux n'étaient pas fondés sur des nouvelles études, mais bien des rapports comprenant des patients qui avaient fait l'objet d'un rapport précédent[54]. Aucun de ces rapports additionnels ne comportait une référence au rapport antérieur, bien que cela soit exigé et plusieurs présentaient un nouvel ensemble d'auteurs. Certains avaient regroupé les données de deux études, avaient ajouté un nouveau groupe de comparaison et de nouvelles données, utilisé un anesthésique différent et d'autres nombres de patients ou bien décrit des caractéristiques de patients qui différaient de celles des patients du rapport original. On pourrait penser qu'il est impossible d'ajouter un groupe de comparaison et d'utiliser un anesthésique différent dans une même étude qui a déjà fait l'objet d'un rapport ailleurs.

Les études publiées plus d'une fois étaient les plus favorables. Le NFT pour prévenir le vomissement par comparaison avec un placebo était de 16 dans les études qui n'étaient pas dédoublées et de seulement trois dans les études qu'on avait copiées. Les manipulations qui donnent au lecteur une fausse impression du médicament n'étaient en général pas identifiées, puisque les articles et le manuel citaient l'étude la plus favorable plus d'une fois, comme s'il s'agissait d'études distinctes.

L'Ondansetron a été à l'origine mis en marché par Glaxo Wellcome contre la nausée et les vomissements après chimiothérapie, mais la compagnie souhaitait le vendre aussi pour les problèmes postopératoires. En 1993, selon une publicité parue dans le *BMJ*, « Nausées et vomissements postopératoires étaient à reléguer

aux oubliettes », mais les cinq références étaient des études sur le cancer[53]. En 1994, 18 études de l'Ondansetron comparé au placebo étaient parues par comparaison à seulement quatre études comportant un comparateur actif. Compte tenu de ce qu'il existait déjà plusieurs médicaments efficaces, cette surabondance d'études contrôlées au placebo est incompatible avec l'éthique et inutile pour les patients et leurs médecins, bien qu elle ait été très certainement utile pour le marketing de Glaxo. En effet, bien que l'Ondansetron ait été très coûteux, il a été beaucoup plus utilisé que des médicaments concurrents bien moins coûteux.

Quand le brevet de l'Ondansetron vint à expiration, il semble que son efficacité s'évapora dans la nuit, puisque apparurent d'autres « setrons » brevetés beaucoup plus coûteux. L'un était le granisetron. Son effet sur la prévention de la nausée post-opératoire a été évalué dans la plus grande révision Cochrane qui ait jamais été réalisée[56]. Elle compte 785 pages et comprend 737 études (103 237 patients) comparant le médicament avec un placebo ou bien un autre médicament, selon les doses et l'espacement dans le temps de leur administration. Il s'agit là d'un gaspillage monstrueux de ressources et d'abus, pour des motifs commerciaux, de la confiance qu'ont les patients en la recherche médicale. Beaucoup moins d'études et de patients auraient amplement suffi pour nous dire ce que nous avions besoin de savoir. Toutefois, ces études nous montrent, par inadvertance, quelque chose au sujet de la fraude et d'autres manipulations des données. Les études sur la nausée ne montrent pas un profil symétrique comme c'était le cas dans l'illustration 9.1 et le préjugé des études comparant le granisetron au placebo est colossal (voir l'illustration 8.2). Les effets les plus marqués ont été observés dans les petites études et il est manifeste que plusieurs petites études montrant un effet médiocre, ou bien que le placebo avait de meilleurs résultats que le médicament, sont manquantes. Le préjugé était presque aussi grand dans les études comparant le granisetron à un vieux médicament peu coûteux, le dropéridol. Les études effectuées par un auteur particulièrement prolifique, Yoshitaka Fujii, étaient aussi pleines de biais; on trouvera un peu plus tard qu'il avait fabriqué les données dans 172 études dont 126 étaient des études randomisées[57,58]. Il s'agit là d'un record mondial.

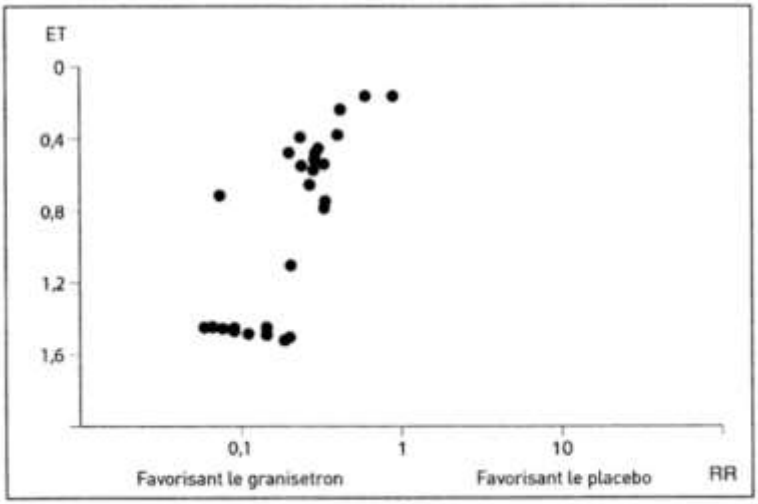


FIGURE 9.2 Erreur systématique (biais) dans les études comparant le granisetron au placebo pour le traitement de la nausée et des vomissements post-opératoires. Les résultats présentés sont ceux de l'utilisation d'un antivomitif

En dépit des énormes quantités de données, la révision Cochrane ne parvint pas à conclure quoi que ce soit à propos des différences possibles entre les médicaments. Cela doit aussi constituer une sorte de championnat du gaspillage en recherche; après 737 études et 100000 patients, il reste impossible d'en arriver à une conclusion fiable, bien qu'il soit si simple d'étudier les nausées et les vomissements post-opératoires !

J'ai été membre du comité des médicaments de notre hôpital pendant 20 ans et, en 2012, les cliniciens voulaient obtenir la permission d'utiliser d'une manière habituelle de nouveaux médicaments contre les nausées. L'un était le palonosetron, qui coûte 44 fois plus cher que l'ondansetron et 17 fois plus cher que le granisetron. On nous a dit que dans les études soumises à l'agence du médicament pour obtenir l'autorisation de mise en marché, le palonosetron avait un effet semblable aux « setrons » plus anciens quand on recourait à une chimiothérapie lourde, mais qu'il était légèrement supérieur quand la chimiothérapie provoquait moins de nausées et de vomissements (81% et 69%, respectivement, ne

souffraient pas de nausée). Je n'ai pas pu participer à la réunion, mais je mis le président du comité en garde contre la publication sélective des résultats les plus favorables. J'ai aussi mentionné qu'il nous fallait avoir accès aux études non publiées et à leur protocole et qu'il serait nécessaire d'effectuer une révision Cochrane complète si nous voulions savoir si les nouveaux médicaments étaient vraiment meilleurs que les médicaments moins coûteux.

Le procès-verbal de la réunion énonce qu'on se mit d'accord pour permettre aux cliniciens d'utiliser les médicaments les plus coûteux quand une chimiothérapie lourde était utilisée (où le palonosetron n'avait aucun avantage), y compris un médicament qui coûtait 300 fois plus cher que le moins coûteux et pour demander aux cliniciens d'identifier avec le plus grand soin, les circonstances dans lesquelles ces médicaments seraient utilisés. L'expérience a montré que de telles recommandations empêchent rarement les gens de recourir aux médicaments coûteux, bien qu'il soit impossible qu'ils soient vraiment 300 fois meilleurs que les médicaments peu coûteux.

J'ai démissionné du comité des médicaments après 20 années de déceptions ininterrompues. Peu importe l'irrationalité ou la fragilité des arguments, ou le prix exorbitant des nouveaux médicaments, les comités de médicaments font presque toujours plaisir aux cliniciens. Je pense que c'est pour éviter les ennuis et les embarras. Les chefs de département sont des gens puissants, souvent à la solde de l'industrie, et quand il y a trop de plaintes, les gestionnaires principaux pourraient ne pas voir leur contrat reconduit. Il faut du temps pour dire non, puisque les refus provoquent des protestations et les dirigeants manquent déjà de temps. J'ai parlé de ce problème avec les présidents de comités des médicaments d'autres établissements et ils ont aussi fait l'expérience de la tiédeur de l'appui de la direction quand sont prises des décisions impopulaires.

Nous ne nous comportons pas à la hauteur de nos valeurs, en tant que professionnels. Les vendeurs de médicaments peuvent venir rencontrer les directeurs de département et leur demander s'ils présenteront une requête au comité des médicaments, sous l'entente tacite que ceux qui refusent de le faire seront en disgrâce lors de la prochaine réunion, et c'est ainsi que cela fonctionne[59].

Les interactions entre les médecins et l'industrie étaient jusqu'à récemment intéressantes surtout pour les éthiciens en médecine[60]. Ce n'est plus le cas et deux anciens rédacteurs en chef du *New England Journal of Medicine,* Marcia Angell et Jerome Kassirer, ainsi qu'un ancien rédacteur du *BMJ,* Richard Smith, ont respectivement rédigé un ouvrage au titre significatif, une fois qu'ils eurent démissionné de leurs postes de rédacteurs en chef:

La vérité au sujet des compagnies pharmaceutiques : comment elles nous trompent et ce qu'il faut faire pour s'en prémunir[37] ;

Accepter des pots-de-vin: comment la complicité de la médecine avec le monde des affaires peut mettre en danger votre santé[61] ;

Le problème des périodiques médicaux[67].

Les médicaments très coûteux

J'ai essayé de trouver comment il se fait qu'en comparant les médicaments très coûteux aux avantages qu'ils procurent, on continue de les utiliser. Le traitement d'un patient avec certains agents biologiques peut coûter jusqu'à 16000 euros par année au Danemark, ce qui est 120 fois plus cher qu'avec un traitement médicamenteux conventionnel[63]. Les agents biologiques sont largement utilisés pour traiter l'arthrite rhumatoïde mais une méta-analyse a montré en 2010 qu'ils ne sont pas meilleurs pour retarder les lésions articulaires qu'une combinaison de deux médicaments antirhumatoïdes peu dispendieux (MAR)[64]. Il est malheureux que la méta-analyse ait été publiée quatre mois trop tard. La *Ligue européenne contre le rhumatisme* (LER) avait affiché de nouvelles recommandations stipulant que les agents biologiques devraient être commencés sans avoir fait l'essai du traitement avec une combinaison de MAR chez les patients dont l'arthrite répondait médiocrement au traitement avec un seul MAR.

Les recommandations de la LER étaient fondées sur la révision d'une fraction de toutes les études publiées mais une fois qu'un organisme a publié de nouvelles consignes de pratique, il est extrêmement difficile de les changer même quand, comme c'est ici le

cas, des milliards d'euros pourraient être épargnés chaque année dans l'UE (pour le seul Danemark, le coût des agents biologiques fut de 130 millions d'euros en 2011). Les auteurs de la méta-analyse ont récemment complété une autre méta-analyse en réseau encore plus raffinée qui a confirmé leur premiers résultats (Graudal, communication personnelle).

En 2010, le *BMJ* a rapporté qu'un vaccin − non pas pour prévenir le cancer, mais pour traiter le cancer métastatique de la prostate − avait été approuvé par la FDA[65]. Il en coûte 93 000 dollars pour trois doses et qui pourrait savoir si les médecins tenteront d'utiliser d'autres doses s'ils ne voient pas le résultat anticipé, qui est une extension de la durée de la vie d'environ quatre mois.

En 2012, le Danemark a convenu de payer pour un médicament contre le mélanome métastatique qui coûte environ 100 000 dollars par patient et qui prolonge la vie de 3,5 mois[66]. Les oncologues ont vendu cette idée au public en prétendant que 10% des patients en guériraient[67], bien que les études cliniques ne justifiaient, en aucune façon, cette interprétation plutôt généreuse. Un membre du groupe de travail qui a décidé de payer pour obtenir ce médicament ne pouvait pas voir en quoi il y avait un problème avec le fait qu'elle recevait de l'argent de la compagnie qui allait profiter de sa décision[68]. En 2006, un nouveau médicament pour le cancer de la tête et du cou coûte environ 110000 dollars par an[69].

Pour moi, le trophée de la futilité appartient à l'erlotinib pour le traitement du cancer du pancréas. Tant la FDA que l'EMA l'ont approuvé bien qu'il ne prolonge la vie que d'une dizaine de jours et qu'il soit toxique. Il coûtera près de 500000 dollars pour le gain d'une année de vie (soit, pour chacun de 36 patients, 10 jours qui ne seront même pas plaisants)[70].

Des exemples de médicaments encore plus coûteux sont présentés dans le chapitre 20 mais en voici un concernant un médicament qui ne fonctionnait pas. L'antitrypsine alpha-1 intraveineuse est utilisée dans certains pays pour traiter les patients atteints d'une maladie pulmonaire héréditaire caractérisée par un déficit d'antitrypsine alpha-1. Certains pneumologues étaient parvenus à persuader une majorité du Parlement danois de rembourser le médicament qui peut coûter jusqu'à 116000 euros par an et par patient,

médicament qu'on devra utiliser pendant des années vu que la détérioration de la fonction respiratoire est lente, et encore plus lente quand on ne fume pas. Avant que la décision ne soit arrêtée, on me demanda de réviser les études et j'ai trouvé qu'il n'y avait aucune preuve de l'efficacité du médicament. Il ne m'a fallu que quatre semaines pour produire le rapport, qui fut publié plus tard[71]. Il aida les politiciens à refuser de rembourser le médicament, ce qui aura épargné aux contribuables danois, au moins 30 millions d'euros par an.

Il y a quelque chose qui cloche dans notre manière d'établir des priorités. Le traitement le plus intensif et le plus coûteux est souvent administré dans les dernières semaines sinon les derniers jours de la vie. Il serait bien préférable d'utiliser ces précieux derniers moments pour mieux aimer nos proches, plutôt que d'être asservis aux affres de la chimiothérapie dans un combat qu'on ne peut pas gagner, de toute façon.

Des idées aussi simples ont de farouches ennemis dans les groupes d'intérêts. Après que des médecins renommés eurent publiquement déclaré qu'ils refuseraient la chimiothérapie s'il advenait qu'ils aient un cancer létal[72], le président de la Société danoise du cancer, Frede Olesen, les réprimanda en disant qu'ils avaient lésé la confiance entre les patients et leurs médecins[73]. Ils n'ont rien fait de cela et plutôt donné un très bon conseil au public. Pourquoi les patients n'auraient-ils pas droit aux mêmes privilèges que les professionnels de la santé ? Bien peu d'oncologues et d'infirmières sont disposés à accepter la chimiothérapie que leurs patients endurent pour des avantages minuscules[74]. Chez les patients plus âgés, le traitement agressif est encore plus déraisonnable. Ce qui leur importe le plus, c'est le maintien de leur indépendance et de leur dignité[75] et non pas quelques semaines intolérables de plus.

Ce qui est encore plus remarquable, c'est que l'attitude conservatrice que les sociétés du cancer n'aiment guère peut, en certains cas, non seulement améliorer la qualité de vie des patients aussi leur permettre de vivre plus longtemps. Une étude randomisée de patients récemment diagnostiqués d'un cancer du poumon métastatique a montré que les patients assignés hâtivement aux soins palliatifs recevaient moins de traitements agressifs et vivaient trois mois plus longtemps[76]. Les médicaments peuvent tuer même quand

on se trouve en fin de vie.

Les exagérations au regard de l'hypertension

Ce dont on a le plus besoin pour freiner l'explosion des dépenses sur les nouveaux médicaments et leurs effets nocifs, ce sont d'études indépendantes des médicaments. Une étude de cette nature, l'étude ALLHAT de 2002, montre la puissance des forces de résistance du complexe médico-industriel. Comptant 33 357 patients, c'est la plus grande étude de l'hypertension jamais réalisée[42]. On y comparait quatre médicaments : la doxazosine (un bloqueur alpha de Pfizer), l'amlodipine (un bloqueur des canaux calciques de Pfizer), le lisinopril (un inhibiteur adréno-corticoïdien de Pfizer) et le chlorthalidone (un diurétique). Le groupe doxazosine fut arrêté avant le terme de l'étude parce que le médicament était manifestement inférieur. Toutefois, Pfizer lança une campagne pour limiter les dégâts, campagne qui se révéla efficace puisqu'il n y eut aucun déclin des ventes la même année. Quand l'étude ALLHAT fut présentée dans un grand congrès en Californie, Pfizer invita les médecins à une visite guidée, histoire de s'assurer qu'ils n'apprennent rien au sujet des résultats[77].

Dans un communiqué de presse, l'American College of Cardiology incita les médecins à cesser d'utiliser le doxazosine mais cette exhortation fut changée quelques heures plus tard après que Pfizer eut contacté le Collège, qui disait maintenant que les médecins devraient réévaluer son utilisation[77]. Recommandation plutôt malencontreuse au sujet d'un médicament dont on vient de faire la preuve qu'il est inférieur, mais on peut penser que les dons de Pfizer au Collège, qui excédaient 0,5 million de dollars par an, ont joué leur rôle. L'étude ALLHAT a démontré que le moins coûteux des quatre médicaments étudiés, le diurétique, était aussi le meilleur. Le président du comité de direction de l'étude ALLHAT, Curt Furberg, a estimé que l'utilisation des bloqueurs des canaux calciques et des bloqueurs adrénocorticoïdiens coûtaient un excédent de 8 à 10 milliards de dollars sans apporter aucun avantage aux patients et dans certains cas, en augmentant les risques. L'utilisation de médicaments médiocres avait provoqué de l'insuffisance cardiaque chez 40 000 patients aux États-Unis qui avaient aussi dû payer 20 fois plus cher pour ces médicaments médiocres[78].

C'est sans surprise aucune que ces résultats provoquèrent une immense « controverse » véhiculée par des lettres et des articles innombrables écrits par des médecins apparemment indépendants mais qui n'étaient que des intellectuels à gages de l'industrie.

Un article de 2003 a rapporté que l'autre médicament de Pfizer inclus dans l'étude ALLHAT, l'amlodipine, était le médicament anti-hypertension le plus vendu en Norvège, même s'il était 10 fois plus coûteux qu'un diurétique et en dépit du fait que la preuve de son effet préventif de la maladie cardiaque soit inexistante[79]. Si les médecins avaient utilisé un diurétique plutôt que l'amlodipine, 750 millions de dollars auraient été épargnés chaque année en Allemagne, au Royaume-Uni et aux États-Unis[80]. En 1996, l'amlodipine était le médicament le plus annoncé dans le *New England Journal of Medicine,* alors qu'on y trouvait aucune publicité de diurétique[32]. L'étude ALLHAT n'a pas été publiée dans ce périodique mais dans le JAMA.

Un article de 2009 a rapporté que la différence entre le coût du moins cher des inhibiteurs ACE et celui du plus coûteux était un facteur de 30 et que le Danemark pourrait épargner 40 millions d'euros par an en utilisant le médicament le moins coûteux[81]. Cela semblait ne faire aucun mystère, mais on se trompait. Le président de la Société danoise de l'hypertension, Hans Ibsen, déclara qu'il faut être très prudent pour changer les médicaments des patients dont la tension artérielle est bien contrôlée tandis qu'un autre spécialiste de l'hypertension, Ib Abildgaard Jacobsen déclara qu'il avait changé les médicaments d'une foule de patients sans aucun problème. Lequel des deux spécialistes était à la solde de l'industrie ? *Cela* n'est pas un mystère !

Une année plus tard, Ibsen a partagé ses idées avec nous. Il avait soutenu à l'origine, l'utilisation du losartan, le premier antagoniste des récepteurs d'angiotensine II, mis en marché par Pfizer, l'un des bienfaiteurs d'Ibsen[82]. Quand on introduisit des médicaments de la même famille, Ibsen les recommanda bien qu'ils aient été de 10 à 20 fois plus coûteux que le losartan, pour le motif que la recherche sur l'hypertension disparaîtrait du Danemark si l'on n'utilisait pas ces médicaments coûteux. À ce propos, Ibsen était soutenu par le directeur médical de Novartis, un autre de ses bienfaiteurs, qui avait affirmé que *Novartis* faisait de la recherche pour

introduire ses produits sur le marché pour qu'on les utilise et que sa société ne voyait pas grand avenir pour les études au Danemark si elles n'étaient pas suivies de ventes. Il L'attitude de Novartis – qui vendait l'un des plus coûteux des nouveaux antagonistes des récepteurs d'angiotensine II était plutôt téméraire, car il pas tenté de cacher le fait que sa « recherche » n'en était pas, mais constituait du marketing. Un collègue qui, tout comme moi, est membre des *Médecins sans commanditaires,* me fit remarquer les révélations étonnantes, stipulant que lorsque l'objectif de la recherche est d'enseigner aux médecins à utiliser des médicaments beaucoup trop coûteux, il serait préférable que cette recherche soit menée ailleurs[87]. Nous aurions pu avoir épargné 67 millions d'euros dans une seule année, si tous les médecins avaient utilisé le losartan[83], ce qui constitue une énorme somme d'argent pour un petit pays.

Je rappelle cette histoire parce que je ne peux pas me souvenir d'une autre dans laquelle les gens ont été aussi francs sur leurs motifs louches. Une fois, Ibsen m'interpella dans l'un de nos périodiques médicaux disant que je devrais être plus sympathique envers l'industrie pharmaceutique et reconnaître l'importance du travail réalisé par des chercheurs sincères en collaboration avec des compagnies pharmaceutiques sincères. En guise de réponse, je demandai ce qu'Ibsen signifiait par une compagnie sincère et je soulignai qu'il collaborait avec Merck, Pfizer, AstraZeneca et Novartis, toutes des compagnies ayant eu à payer des amendes gigantesques pour fraude tandis que des dizaines de milliers de patients avaient perdu la vie à cause des crimes de Merck et Pfizer[84]. Puisque ces patients sont morts d'évènements cardiaques, que les experts en hypertension s'emploient à éviter, on aurait pu s'attendre à ce qu'Ibsen refuse de collaborer avec pareilles compagnies jusqu'à la fin de sa vie professionnelle, plutôt que de les qualifier de sincères. Les médecins ont une capacité remarquable de déni alors que les proches endeuillés ne peuvent nier que leurs bien-aimés sont morts pour avoir consommé un médicament dont ils n'avaient pas besoin.

Les organismes de patients

Un chapitre sur la vente sous pression ne serait pas complet sans mentionner le rôle tenu par les organismes de patients. Ils sont habituellement financés par – et parlent avec la même voix que – la

grande industrie pharmaceutique. En 2006, une campagne paneuropéenne sur le cancer, Cancer United, a été présentée comme un effort original déployé par une coalition de médecins, d'infirmières et de patients pour promouvoir l'égalité de l'accès aux soins du cancer partout dans l'UE[85]. Elle était entièrement financée par Roche, le plus grand colporteur de médicaments du monde (voir le chapitre 3) et fabricant de médicaments contre le cancer, dont certains sont excessivement coûteux, par exemple l'Herceptin pour le cancer du sein et l'Avastin pour le cancer de l'intestin. Le secrétariat de la campagne était assuré par la firme de relations publiques de Roche et la principale étude sur laquelle était fondée toute la propagande avait été commanditée par Roche. Le rapport de l'étude avait été écrit par Nils Wilking de l'Institut Karolinska de Stockholm et Bengt Jönsson de l'École des sciences économiques de Stockholm. L'étude avait bénéficié de beaucoup de publicité mais elle était sérieusement défectueuse et ses conclusions n'étaient pas soutenues par les données[86]. Dans la conclusion, on pouvait lire : « Il est manifestement dans le meilleur intérêt des patients souffrant de cancer, que les nouveaux traitements médicamenteux prometteurs leur soient rendus accessibles le plus rapidement possible. L'accès limité ou tardif aux médicaments contre le cancer peut avoir un impact réel sur la survie des patients. »

Il s'agit là du discours habituel des compagnies pharmaceutiques et le matériel de propagande stipulait que la campagne visait à recueillir un million de signatures et insisterait auprès de la Commission européenne pour obtenir une stratégie englobant toute l'Union européenne. La présidente de la Coalition européenne des patients atteints de cancer se retrouva membre du comité exécutif de la campagne sans qu'on lui ait demandé sa permission. Elle et des membres du Parlement européen, démissionnèrent du comité exécutif. Le président du comité exécutif, le professeur John Smyth qui a commis une inconduite éditoriale alors qu'il était le rédacteur du *European Journal of Cancer*, en relation avec l'une de nos études du dépistage par mammographie[87], écrivit l'avant-propos du rapport Karolinska, déclarant que la campagne était son idée et formulant le vœu que les gens cessent de voir l'industrie comme un ennemi.

Le novoseven pour les soldats qui saignent

En 2011, *Novo Nordisk* accepta de payer 25 millions de dollars pour régler à l'amiable, sa responsabilité civile découlant de la promotion illégale de son médicament contre l'hémophilie, le NovoSeven[88]. L'hémophilie est une maladie très rare, mais Novo a fait la promotion de son médicament, lequel contient du facteur VII, d'une manière illégale auprès des professionnels de la santé, le présentant comme un produit coagulant à utiliser chez les victimes de traumatismes et dans des circonstances analogues. Cela suscita la présentation de réclamations aux programmes de soins de santé du gouvernement pour des services qui n'étaient pas remboursables par ces programmes. Le cas fit l'objet d'une poursuite impliquant un lanceur d'alerte et une entente d'intégrité corporative de grande portée avec le ministère de la Santé.

Le ministère de la Justice a allégué que Novo avait corrompu des médecins influents de l'armée américaine pour qu'ils emploient et promeuvent le NovoSeven et aussi procuré des incitatifs illégaux aux chercheurs[89]. La compagnie s'est engagée dans une « entreprise frauduleuse impliquant le recours aux pots-de-vin et la promotion de l'utilisation hors indication » pour augmenter ses ventes, lesquelles ont triplé en cinq ans pour atteindre 750 millions de dollars en 2004 et dépasser le milliard de dollars en 2007. Les activités comprenaient les conférences, la participation à des comités consultatifs et des allocations de recherche sans restriction pour les gens travaillant à l'Institut de la recherche en chirurgie de l'armée des États-Unis.

En 2005, une étude lourdement manipulée de 301 patients victimes de traumatismes graves entraînant hémorragie a été publiée dans un périodique peu connu, soutenant l'efficacité du NovoSeven[90]. Si cela avait été vrai, c'eût été sensationnel et l'on se serait attendu à ce que cette étude paraisse dans le *New England Journal of Medicine* ou le *Lancet*, accompagnée de grosses commandes de tirés-à-part. Le résumé était très trompeur et décrivait deux études alors qu'il ne s'agissait que d'une seule étude. L'analyse des données était sérieusement trompeuse, utilisant un nouveau résultat qui n'était pas mentionné dans le protocole et un nombre arbitraire de transfusions et retirant de l'analyse les patients

qui mouraient dans les 48 premières heures. Le tripotage des données était tellement maladroit qu'il était relativement facile de voir que l'étude n'avait démontré aucun effet.

L'étude était commanditée par Novo et comptait parmi les auteurs un salarié de Novo et quatre médecins à la solde de Novo. L'article a été réduit en charpie par les experts, ainsi que dans le périodique où il parut et où l'on parla à son sujet de « blanchiment d'information[91] », mais le directeur de la recherche de Novo, Mads Krogsgaard Thomsen, soutint que c'était les médecins qui proposaient des conclusions favorables et que la compagnie n'avait eu qu'une contribution limitée à l'article[92]. C'est difficile à croire puisque le statisticien était aussi de Novo. Un médecin de mon hôpital avait eu accès au protocole ce qui lui permit de prendre connaissance des manipulations. Certaines personnes ont cru en cette parodie de la science et Novo lança une nouvelle étude à laquelle mon hôpital a refusé de participer. Nous en avions déjà assez vu.

En 2006, cinq médecins de la FDA ont rapporté que 185 évènements thromboemboliques avaient été associés à NovoSeven[89]. En avril 2011, deux grandes études concluaient qu'il n'y avait aucune preuve que le médicament prolongeait la vie pour aucune de ses utilisations hors indications. En outre, dans certaines études d'accidents cérébro-vasculaires et de chirurgie cardiaque, le NovoSeven augmentait le risque d'accident vasculaire cérébral et de crise cardiaque.

Ce qui exaspéra le plus Sidney Wolfe de Public Citizen est la manière avec laquelle Novo s'employa pendant des années à inciter les médecins à endosser les utilisations hors indications du NovoSeven pour ensuite publier un avertissement disant que le médicament pouvait provoquer des caillots potentiellement fatals quand le médicament était employé chez des patients ne souffrant pas d'hémophilie. Novo a fait la promotion du NovoSeven pour les soldats de 2005 à 2007 avec des conférences et des séminaires portant des titres comme: « Arrêtons l'hémorragie! Gestion de l'hémorragie dans le traitement militaire des traumatismes, Réanimation en situation de crise, en Iraq, Effet des produits sanguins sur la survie de patients souffrant de blessures de combat[93]. La compagnie s'en tira facilement en termes des indemnités quelle eut

à payer et personne ne fut emprisonné.

Novo nia tout méfait[89], et dans une entrevue à la radio danoise, en 2008, Mads Krogsgaard Thomsen déclara que les experts savaient que le médicament fonctionnait même si l'on ne pouvait pas en faire la preuve scientifiquement et que c'était là le motif expliquant son utilisation répandue[94]. Un commentaire intéressant provenant du directeur scientifique d'une compagnie qui avait créé un médicament-vedette avec rien. Ce sont là les mêmes arguments que ceux des promoteurs de médecines alternatives.

10. L'IMPUISSANCE DE LA RÉGULATION DES MÉDICAMENTS

Si les Américains connaissaient quelques-unes des affaires traitées à la FDA, ils ne prendraient jamais autre chose qu'une aspirine Bayer.

Len Lutwalk, scientifique de la FDA[1]

Nous n'avons pas de médicaments sécuritaires. L'industrie pharmaceutique se contrôle plus ou moins toute seule ; nos politiciens ont affaibli les exigences réglementaires au cours des ans puisqu'ils sont plus préoccupés par le fric que par la sécurité des patients ; il y a des conflits d'intérêts dans les agences du médicament; le système est fondé sur la confiance bien qu'on sache que l'industrie ment; et quand des problèmes surviennent, les agences du médicament recourront à des pseudo-solutions qu'elles savent inaptes à résoudre le problème.

J'ai le plus grand respect pour le travail des scientifiques consciencieux dans les agences du médicament. Ils ont empêché l'autorisation de plusieurs médicaments inutiles ou nuisibles et ont retiré bien des médicaments du marché. Toutefois, ils travaillent dans un système fondamentalement défectueux dans lequel, le bénéfice du doute est toujours accordé à la protection des intérêts des compagnies et non pas à la protection de ceux des patients.

Cela devient manifeste quand on compare les médicaments aux voitures. Ma voiture de 15 ans doit être inspectée deux fois par an. Si je me présentais la prochaine fois sans ma voiture mais avec 10 mètres de documents et que je disais aux inspecteurs qu'ils n'ont pas à examiner ma voiture mais l'énorme pile de documents dans lesquels sont colligés les résultats des tests que j'ai soigneusement administrés à ma voiture, ils penseraient que je suis devenu fou.

N’est-il pas alors incroyablement excessif que nous ayons accepté un système dans lequel c’est exactement ce que fait l’industrie pharmaceutique ? La documentation clinique pour tout juste trois médicaments peut occuper jusqu’à 70 mètres de cartables (voir le chapitre 1). Dans mes 10 mètres de documents, j’aurais pu avoir caché quelque part que mes freins étaient défectueux sans que les inspecteurs ne l’aient jamais relevé. De la même manière, des procès ont révélé que les compagnies pharmaceutiques peuvent cacher des effets graves dans les montagnes de documentation, effets que les agences du médicament ne relèveront jamais. La différence est que si mes freins font défaut, je pourrai me tuer et peut-être tuer quelques autres personnes alors que lorsqu’une compagnie cache les effets mortels de son médicament alors qu’il pourrait tuer des dizaines de milliers de gens. Il faudrait que nous soyons beaucoup plus prudents avec les médicaments que nous le sommes avec les véhicules, mais nous ne le sommes pas.

Pourquoi avoir créé un système dans lequel l’industrie est son propre juge alors qu’il est tellement manifeste que c’est insensé ? L’évaluation des médicaments devrait être une entreprise publique alors qu’elle ne l’est pas, et l’argent de l’industrie est partout : même nos agences du médicament sont payées par l’industrie et se font donc concurrence pour être la plus attrayante.

Un autre problème fondamental est qu’il s’agit d’un jugement de valeur − non d’une question scientifique − de décider qu’un médicament est trop dangereux malgré ses avantages. Que faut-il faire d’un médicament qui tue relativement peu de gens alors qu’il améliore la situation d’une foule de malades ? Il n'existe pas de règle d’or pour éclairer de tels jugements et les régulateurs ne font pas mieux que les citoyens ordinaires pour établir où l'on doit tracer la ligne de démarcation. Malheureusement, les régulateurs ne consultent pas la population; ils consultent des gens impliqués dans des conflits d’intérêts ; des gens des compagnies qui possèdent le médicament et des spécialistes dont un grand nombre ont des conflits d’intérêts financiers en relation avec les médicaments qu’ils évaluent. Les régulateurs eux-mêmes peuvent aussi avoir des conflits d’intérêts financiers et même quand ils n’en ont pas, les avantages découlant d’une décision favorable pourraient se trouver juste à côté, sous la forme d’un poste lucratif dans une compagnie.

Les conflits d'intérêts dans les agences du médicament*

Les conflits d'intérêts financiers sont très nombreux en régulation des médicaments[1,2] et les régulateurs peuvent faire un va-et-vient entre l'industrie et les agences du médicament, c'est le phénomène de la « porte tournante ». Le commissaire de la FDA, Lester Crawford, a quitté l'agence après le scandale du Vioxx (voir le chapitre 13)[3]. Crawford avait autorisé le Vioxx, un médicament de Wyeth et après avoir démissionné, il devint conseiller cadre de la firme de relations publiques de Wyeth, Policy Directions Inc.[4]. Crawford fut plus tard mis à l'amende pour 90000 dollars après avoir faussement déclaré qu'il avait vendu ses actions de compagnies relevant de la régulation de la FDA alors qu'il était resté propriétaire de ces actions[5]. Ces actions comprenaient des titres de Pepsico qui vend des boissons sucrées et de la restauration rapide rendant les gens obèses pendant qu'au même moment, Crawford présidait le groupe de travail de la FDA sur l'obésité[6].

On s'est posé des questions au Danemark aussi quand le régulateur de médicament ayant aidé Nycomed à obtenir une autorisation pour une pilule amaigrissante, Letigen (signifiant « mince à nouveau ») s'en alla directement à un poste de direction de la compagnie qui allait commercialiser le médicament. Letigen était un mauvais médicament. Il contenait de l'éphédrine et on le retira plus tard du marché en raison de ses effets cardiovasculaires délétères.

Les membres des comités consultatifs des agences du médicament contribuent aussi à la corruption de l'intégrité scientifique. Certains travaillent pour les deux parties et ils extorquent les compagnies pharmaceutiques en exigeant des honoraires de consultant, inhabituellement élevés, ce que les compagnies peuvent difficilement refuser quand elles souhaitent faire approuver des médicaments[2]. Il est manifeste que les gens payés par l'industrie pour être

---

* NDT. Une agence du médicament est un organisme gouvernemental responsable de réglementer tous les produits utilisées pour traiter les maladies. La réglementation comprend la vérification de l'efficacité, de l'innocuité des produits et la définition des conditions d'utilisation correcte de ces produits et des règles régissant leur distribution et leur utilisation par la population.

sa voix dans les réunions de comité ne peuvent pas être aussi défenseurs des patients, ce qui signifie que leur rôle « d'expert indépendant » n'existe pas.

Les agences du médicament ne satisfont pas aux lois sur l'impartialité de l'administration publique bien qu'il ne semble pas difficile d'y arriver. Au Danemark, par exemple, un expert n'a pas le droit de donner des conseils sur des sujets où il a un conflit d'intérêts susceptible d'influencer l'avis, quand c'est possible d'obtenir un avis qualifié d'un expert sans conflit. Il y a quelques années, une tempête médiatique a été déclenchée quand l'Agence danoise du médicament a recruté la psychiatre Bente Glenthøj dans son comité d'enregistrement, lequel ne fait pas que donner des avis mais prend aussi des décisions concernant l'approbation de nouveaux médicaments[7]. Elle avait plusieurs conflits d'intérêts avec les compagnies pharmaceutiques mais ne pouvait pas voir en quoi cela posait un problème. C'est virtuellement ainsi que tout le monde évalue ses conflits d'intérêts financiers : pas de problème.

L'agence du médicament s'est défendue en disant qu'il était impossible d'obtenir l'expertise dont elle avait besoin sans accepter des gens en conflit d'intérêts. Cet argument était impossible à avaler. En 2011, il y avait 1201 psychiatres enregistrés au Danemark, dont 92 (8%) avaient la permission de travailler pour une société pharmaceutique. L'agence du médicament voulait nous faire croire qu'aucun de 1109 autres psychiatres n'était qualifié. Pourtant le ministère de la Santé lui accorda l'exemption de la loi à la condition qu elle ne participe pas aux cas où l'on pourrait douter de son impartialité. Un instant ! Si elle ne pouvait pas intervenir dans des cas où elle est experte, en psychiatrie, il ne restait plus de justification pour la garder à l'agence. Il va de soi qu'on ne fit rien. La pseudo-solution était en place.

Le cas danois est exemplaire. Ce que les agences du médicament font partout dans le monde, ce n'est pas d'éviter le recours à des experts en conflit d'intérêts mais de leur demander de déclarer ces conflits. Qu'on me pardonne la comparaison mais je la crois pertinente : quelle confiance aurait-on dans un service de police dont les détectives inviteraient, de routine, des repris de justice à travailler avec eux, une fois que ces criminels auraient déclaré que leur conflit d'intérêts était leur espoir que le cas ne soit jamais ré-

solu (pour le motif que le crime aurait été commis par certains amis) ?

Les scientifiques des agences du médicament ne sont pas exposés qu'à une industrie très puissante, ils le sont également à leurs propres supérieurs et à leurs comités consultatifs qui peuvent avoir des motifs moins avouables d'orienter leurs décisions. Les patrons ferment souvent les yeux parce qu'ils dépendent du revenu lié aux frais d'approbation et de la bonne volonté politique, et parce que les questions concernant les effets nocifs sont porteuses d'ennuis. Il se développe une culture dans laquelle plusieurs décisions sont prises que les citoyens n'auraient pas laissé passer s'ils avaient été représentés aux comités-conseil des médicaments.

C'est ce qu'on appelle la théorie de la capture de l'emprise réglementaire. Les régulateurs en viennent à travailler si étroitement avec l'industrie qu'ils régulent qu'il devient inévitable que des amitiés se développent et qu'ils acquièrent une meilleure compréhension des problèmes de l'industrie et de ses positions que de ceux des patients qui restent des anonymes. L'industrie cesse donc d'être régulée efficacement et les agences s'engagent dans des négociations amicales et prolongées avec l'industrie plutôt que d'agir quand survient un danger pour la santé de la population[1,3]. C'est ce qui explique pourquoi la culture au sein de la FDA a la réputation d'être fondée sur l'intimidation, la crainte et un préjugé trop favorable à l'industrie[1,2,8,12]. La population générale est vue comme une masse hystérique et irrationnelle qu'on devrait mettre à l'abri de toute suggestion liant des effets nocifs à des produits réglementés[8]. Pourtant, il est curieux que les citoyens prennent part à la planification des villes d'une manière démocratique, alors qu'ils ne sont pas censés savoir ce qui se passe dans les agences du médicament.

En 2006, l'*Institut de la médecine* a écrit un rapport critique suggérant des changements radicaux[13], mais la réponse de la FDA n'était pas adéquate et démontrait une incompréhension presque complète de l'ordre de grandeur des changements requis pour instaurer une culture favorisant la sécurité[14]. Quand des scientifiques de la FDA trouvent des signes d'effets nocifs graves, ils sont souvent désavoués par leurs supérieurs − allant même jusqu'à l'empêchement de présenter leurs découvertes des effets mortels de médicaments à des réunions des comités consultatifs − voire à

l'affectation à un autre poste[1,810,13]. Et cela ne s'arrête pas là. Comme on l'a décrit au chapitre 3, la FDA a accepté des données de sécurité qu elle savait être frauduleuses[12], et – à plusieurs occasions – des données montrant clairement que le médicament n'était *pas* sécuritaire[16].

Quand on considère ce qui se passe après l'approbation, rien ne justifie la confiance aveugle dans les agences du médicament non plus. Elles sont beaucoup trop lentes à réagir aux effets létaux des médicaments, quand elles réagissent[1,9,12,1517,19]. Une raison est que, fort malheureusement, la régulation des médicaments n'est pas fondée sur le principe de précaution mais sur un principe permissif en vertu duquel, le bénéfice du doute est toujours accordé à l'industrie et non pas aux patients. Par exemple, la FDA approuva le Vioxx parce qu'elle n'avait pas la « certitude complète » que le médicament augmentait le risque cardiovasculaire[9], bien qu'on s'y soit attendu sur la foi du mécanisme d'action du médicament (voir le chapitre 13). Un autre motif est lié à la volonté de ne pas perdre la face. Les avertissements relatifs à un médicament, ou son retrait du marché, suggèrent que l'agence s'est trompée quand elle l'a autorisé[20].

Il est vraiment effrayant qu'une enquête ait montré que 79 % des scientifiques de la FDA n'avaient pas confiance que les produits approuvés par la FDA soient sécuritaires[9,21]. Et que 66 % manquent de confiance dans la surveillance par la FDA de la sécurité des médicaments sur le marché[22]. La population a des opinions semblables. Dans une enquête d'opinion, 76% des répondants s'inquiétaient de ce que la FDA ne communique pas les problèmes de sécurité d'une manière efficace[23].

Ces inquiétudes sont soutenues par les faits. Pas moins de 51 % des médicaments font l'objet de changements d'étiquette en raison de problèmes graves de sécurité découverts après leur mise en marché; 20% des médicaments obtiennent des mises en garde en encadré noir sur le contenant; et plus de 1 sur 20 sont retirés du marché[24,26].

En fait, c'est encore pire que cela. Les études post-mise en marché sont peu nombreuses et habituellement de qualité médiocre et le signalement spontané des effets nocifs est grossièrement ina-

déquat pour détecter même les effets graves. Il ne peut donc y avoir aucun doute que plusieurs de nos médicaments sont dangereux, mais le problème est qu'on ne sait pas lesquels. Le directeur adjoint David Graham qui a travaillé pendant 40 ans au bureau de la sécurité des médicaments de la FDA a illustré l'impuissance réglementaire avec une clarté qui a de quoi effrayer[9]:

> La façon dont la FDA traite la question de la sécurité est virtuellement de l'ignorer. La FDA est persuadée qu'il n'existe pas de risque qu'on ne peut pas gérer dans l'environnement post-commercialisation. Le cas des antidépresseurs et du risque de suicide en est un bel exemple. Comment la FDA s'y prend-elle pour résoudre cela ? Avec des changements d'étiquette. La FDA sait que les changements d'étiquette ne modifient pas la pratique médicale. Pourtant elle agit comme si elle venait de rendre un grand service à la population en modifiant l'étiquette Plutôt que de s'assurer à 95 % de certitude qu'un médicament est sécuritaire, ce que la FDA dit c'est : « Nous ne pouvons être certains à 95 % que ce médicament vous tuera donc on conclut qu'il ne le fait pas et on le maintient sur le marché. Si on voulait vraiment que les médicaments soient sécuritaires, on pourrait le faire demain. Il est facile mettre en œuvre des études. Mais cela n'intéresse pas la FDA.

Les gens derrière les pupitres prennent des décisions qui ne fonctionneront pas dans la vie réelle et ils le savent. J'en parlerai plus longuement au chapitre 21.

La corruption dans les agences du médicament

Il doit être très tentant pour les compagnies pharmaceutiques de corrompre les gens des agences du médicament, tellement sont énormes les sommes d'argent en cause. L'approbation d'un nouveau médicament peut signifier la différence entre la vie et la mort pour une compagnie et un cas récent illustre bien le problème. Je ne suggère pas qu'il y ait eu des méfaits, je ne fais que donner l'information. En 2012, la danoise Lundbeck et son partenaire japonais Takeda ont proposé le vortioxetine, un inhibiteur sélectif de

la réabsorption de la sérotonine (ISRS) pour approbation régulatrice aux États-Unis. Cela ne paraît pas trop excitant puisqu'on dispose déjà d'une foule d'antidépresseurs mais cela pourrait se révéler important pour Lundbeck dont le grand succès, l'escitalopram, arrive sous peu en fin de brevet. Selon un porte-parole, la compagnie recevrait un paiement historique de 43 millions de dollars de Takeda, si la FDA autorisait le médicament.

Nous ne savons pas grand-chose au sujet de la corruption dans les agences du médicament, mais une partie de ce que je raconte dans le présent ouvrage est difficile à expliquer à moins que de l'argent soit mis en cause, d'une manière ou de l'autre, qui pourrait présager une récompense future prenant la forme d'un emploi bien payé dans la compagnie ou bien d'informations d'initiés à propos des actions de la compagnie (voir plus loin). En voici un exemple[28]. En 2006, la FDA introduisit de nouvelles règles concernant l'étiquetage, mais après que la période de 5 ans pour commentaires fut écoulée, l'agence ajouta discrètement une nouvelle section qui rendait virtuellement impossible pour les patients de poursuivre des compagnies pharmaceutiques en responsabilité professionnelle quand les patients auraient subi des torts infligés par leurs médicaments.

La FDA affirme que toute étiquette qu'elle a approuvée, que ce soit sur l'ancien format ou le nouveau a priorité sur les décisions d'un tribunal dans le contexte de litiges liés à la responsabilité civile d'un produit. Cette immunité vaudrait même si la compagnie avait omis d'avertir adéquatement les prescripteurs ou les patients d'un risque connu à moins qu'un patient puisse prouver que la compagnie avait commis une fraude délibérée. C'est ce qui est si scandaleux. Non seulement faut-il qu'il y ait fraude, encore faut-il qu'elle soit intentionnelle. Comment un patient peut-il savoir ce qui se passe dans la tête d'un dirigeant de compagnie ? Je me le suis souvent demandé moi-même. Et comment un patient peut-il prouver qu'il y a eu fraude ?

Les données peuvent se trouver dans les archives de la compagnie, mais cela ne prouve pas qu'il était frauduleux de ne pas les analyser et d'en parler. On comprendra que plusieurs politiciens se sont opposés à cette disposition et au fait qu'il n'y ait eu aucune occasion d'en débattre avant que les règlements n'entrent en vi-

gueur. Pendant des années, l'industrie avait essayé d'obtenir une législation qui les immuniserait contre les procès mais le Congrès avait toujours rejeté cette idée et, tout à coup, surgissant de nulle part, la voilà produite par la même agence censée avoir la protection de la population américaine comme premier devoir. Comment peut-on expliquer cela − fait en toute discrétion, en vérité secrètement -, après que la période des commentaires fut terminé, si ce n'est pas par la corruption ?

En 2009, neuf scientifiques de la FDA ont écrit au président Obama relativement à la corruption généralisée aux plus hauts niveaux de la FDA, comprenant plusieurs commissaires[4,29]. Les scientifiques étaient frustrés et indignés et ils donnèrent plusieurs exemples de la corruption qu'ils décrivirent comme étant systémique et en infraction avec la loi. Ils affirmèrent qu'il régnait à la FDA une atmosphère dans laquelle les employés honnêtes redoutaient les employés malhonnêtes et que des hauts dirigeants, ayant supprimé ou modifié des constats techniques ou scientifiques ainsi que des conclusions, avaient abusé de leur pouvoir et de leur autorité pour s'employer à persécuter illégalement des lanceurs d'alerte.

En 2012, on a révélé que la direction de la FDA avait installé un logiciel espion sur les ordinateurs de cinq scientifiques qui avaient alerté en vain la direction administrative de la FDA au sujet de problèmes de sécurité et qui en avaient, en conséquence prévenu des politiciens[30]. On s'en est aperçu quand des milliers de documents confidentiels provenant des ordinateurs de ces scientifiques ont été affichés sur un site public, apparemment à la suite d'une erreur commise par un contracteur privé en manipulation de dossiers qui travaillait pour la FDA. L'affichage des documents fut découvert par hasard, par l'un des scientifiques que la FDA avait congédiés et qui avait fait des recherches sur Google pour vérifier s'il existait de la publicité négative capable de compromettre ses chances de trouver un autre emploi.

Il y eut d'autres révélations en 2012. Un ancien scientifique de la FDA, Ronald Kavanagh, a parlé des crimes et des méthodes de gangsters à l'Agence[31] :

> Pendant que j'étais à la FDA, les réviseurs de médicaments se faisaient dire clairement de ne pas poser de questions aux

compagnies pharmaceutiques et que notre travail était d'approuver des médicaments Si nous posions des questions, cela pourrait retarder sinon empêcher l'approbation de médicaments – ce qui était notre travail en tant que réviseurs de médicaments – l'administration nous réprimanderait, nous réaffecterait, convoquerait des réunions secrètes à notre sujet, et pis encore. Il est manifeste que dans pareil environnement, les gens s'autocensureront. Les études sur l'homme sont habituellement trop courtes et les nombres de participants trop petits pour décrire correctement les risques les plus dangereux.

C'est pour ce motif qu'un seul cas doit être pris au sérieux J'ai fréquemment trouvé des compagnies qui soumettaient certaines données à un endroit et d'autres données à un autre endroit et l'information sur la sécurité ailleurs de sorte qu'il devenait impossible de les regrouper puis de se présenter à une rencontre pour obtenir un accord et proposer que l'aspect sécurité était négligeable Si des réviseurs affirment des choses qui déplaisent aux compagnies, elles se plaindront du réviseur ou appelleront la haute direction pour le faire réaffecter sinon désavouer. Une fois, la compagnie m'a dit qu'elle appellerait la haute direction pour faire éliminer une exigence claire pour l'approbation quelle refusait de respecter, ce que je pus voir se produire. Une autre fois, une compagnie a dit clairement « quelle avait payé pour obtenir une approbation »... Parfois nous recevions l'ordre explicite de nous en tenir à la lecture d'un résumé de 100 à 150 pages et d'accepter les revendications de la compagnie pharmaceutique sans étudier les données réelles, que j'ai, à de multiples reprises, vu contredire le document de résumé. À d'autres occasions, on m'a ordonné de ne pas réviser certaines sections de la demande d'approbation, presque immanquablement celles où se trouveraient les questions de sécurité La réponse de la FDA à la plupart des risques attendus est de les nier et d'attendre jusqu'à l'apparition d'une preuve irréfutable, une fois le médicament mis en marché et de simple-

ment alors ajouter un avertissement dilué sur l'étiquetage Quand on soulève des problèmes potentiels de sécurité, le refrain que j'ai entendu à répétition de la part de la haute direction était « Où sont les cadavres dans la rue ? ».

Ce dont je déduisais qu'on ne ferait quelque chose qu'une fois que les journaux en feront un problème Plus tard, j'ai trouvé que la FDA disposait de documents arrivant à la même conclusion que mon analyse mais qu'ils n'avaient pas été communiqués au comité consultatif... Après que la direction de la FDA eut appris que je me m'étais présenté devant le Congrès relativement à certains problèmes, j'ai constaté qu'on était entré par effraction dans mon bureau et qu'on avait abîmé mon ordinateur. J'observai des mouvements étranges du curseur de mon ordinateur alors que je me trouvais à lire à mon bureau, lesquels j'ai soupçonné constituer une preuve d'espionnage Cependant, les menaces peuvent se révéler bien pires que la prison. Un dirigeant a menacé mes enfants, qui venaient d'avoir 4 et 7 ans et à l'occasion d'une grande réunion, je fus traité de « saboteur ». En m'appuyant sur d'autres évènements et certains dires, j'ai craint d'être assassiné pour m'être adressé au Congrès et à des enquêteurs. J'ai trouvé des preuves de délits d'initiés en relations avec des titres d'une compagnie pharmaceutique reflétant la connaissance d'informations que seule la direction de la FDA pouvait détenir. Je crois disposer aussi de preuves de falsification de documents, de fraude, de parjure, de racket étendu, comprenant l'intimidation et le châtiment de témoins. En fait, grâce en partie à la Loi sur les tarifs aux usagers des médicaments prescrits (en vertu de laquelle les compagnies pharmaceutiques paient pour une approbation accélérée) on ne pourrait pas empêcher la thalidomide encore aujourd'hui.

Il y a environ cinquante ans, Henry Welch, chef de la division des antibiotiques de la FDA a encaissé près d'un quart de million de dollars en honoraires privés des compagnies pendant qu'il certifiait l'efficacité et la sécurité de leurs antibiotiques[32]. Welch publiait

aussi un périodique et partageait les articles en voie de publication avec les compagnies, disant qu'il apporterait les corrections quelles demanderaient en échange de commandes de tirés-à-part et de l'acheminement vers son périodique de revenus publicitaires[33]. Il y a eu d'autres cas d'officiers nommés de la FDA qu'on a corrompus pour l'approbation de médicaments, qui ont impliqué la transmission de documents confidentiels de concurrents soumis à la FDA et des sentences de prison tant pour les officiers de la FDA que des salariés de la compagnie[34].

Quand j'ai travaillé dans l'industrie, un collègue m'a raconté que sa compagnie antérieure avait payé une pharmacologue clinique ce qui correspondait à une année de salaire pour réviser une demande d'approbation avant qu'on la soumette à l'agence. Une jolie somme pour quelques jours de travail et il est peu probable que la médecin en ait parlé quand plus tard, elle se retrouva de l'autre côté de la table à l'agence du médicament pour participer à l'évaluation de la même proposition.

Duilio Poggiolini, directeur général du département pharmaceutique du ministère italien de la Santé, a été arrêté en 1993 pour une série d'accusations liées à la falsification et à la corruption favorisant l'entrée de médicaments inutiles[35]. Le scandale impliquait le ministre de la santé qui avait pris les mesures pour que les compagnies pharmaceutiques paient des pots-de-vin afin d'obtenir l'approbation de leurs médicaments et qu'ils soient vendus à des prix « appropriés »[36]. Le réseau de corruption comprenait des universitaires qui recevaient leurs parts des pots-de-vin en échange de leur avis d'experts en faveur des médicaments, dont certains étaient dangereux et vendus à des prix exorbitants. On a estimé que juste en retirant du marché, cinq de ces médicaments inutiles, l'Italie aurait pu épargner 3 milliards de dollars en 1993. Poggiolini se retrouva en prison alors que le ministre avait une immunité parlementaire. En 2012, Poggiolini se fit imposer une amende de 5 millions d'euros, un petit montant compte tenu du fait que les autorités l'avaient d'abord accusé d'avoir accumulé 180 millions d'euros pendant 30 ans[37]. Le crime est certainement payant dans les services de santé.

En 2008, le vice-président de l'Agence italienne du médicament, Pasqualino Rossi, un des représentants les plus expérimentés de l'Italie à l'EMA, a été arrêté[38]. Six lobbyistes de compagnies

pharmaceutiques ont aussi été arrêtés et le cas impliquait de la falsification de données d'études cliniques en retour d'argent comptant, le tout ayant été mis à jour par de l'écoute électronique et des caméras cachées. Le procureur de la poursuite a dit que la corruption avait mené à la dissimulation des effets nocifs des médicaments menaçant la vie. C'était un roman savon depuis le début. L'agence du médicament publia un communiqué stipulant qu'aucun de ses employés n'était sous enquête, mais quand la presse italienne nomma les officiers supérieurs qui avaient été arrêtés, l'on a retiré le communiqué et préparé un nouveau. Tout comme quand l'industrie pharmaceutique se fait prendre en faute, on nie tout en dépit des preuves incontestables. Des documents internes de Pfizer montrent que le psychiatre britannique Stuart Montgomery a délibérément évité d'informer l'agence du médicament pour laquelle il travaillait qu'il travaillait en même temps pour Pfizer. Il conseilla Pfizer lui faisant part du raisonnement de l'agence du médicament concernant la demande d'approbation de la sertraline (Zoloft) et de ce que la compagnie devrait faire pour obtenir l'approbation du médicament[39].

Les États-Unis sont plus ouverts à étaler leurs scandales que les autres pays mais le peu que l'on connaît confirme les expériences américaines. Quand un scientifique de l'Agence allemande du médicament réclama la désapprobation d'un antibiotique dangereux, qui avait été retiré du marché dans la plupart des autres pays, sa carrière fut arrêtée. Le directeur de l'agence, Karl Überla, qu'il a plus tard présenté comme corrompu, le muta dans une position dans laquelle il était censé s'occuper de « recherche inexistante »[40]. L'antibiotique était mis en marché par la firme allemande Hoechst, et Überla, qui avait déjà été lobbyiste pour l'industrie américaine du tabac, accepta des faveurs de Hoescht.

La multitude de décisions régulatrices procure plusieurs possibilités de corrompre les régulateurs. Dans certains pays asiatiques, l'approbation de médicaments peut être garantie pour des petites sommes d'argent[8].

Au chapitre 17, je décrirai comment l'antidépresseur Prozac a été approuvé en Suède, grâce à la corruption.

L'insoutenable légèreté des politiciens

L'industrie pharmaceutique fait aussi ce qu'elle peut pour corrompre les politiciens. Aux États-Unis, l'industrie contribue généreusement aux campagnes électorales et il y a plus d'un lobbyiste pour chaque membre du Congrès, ce qui en fait le groupe de pression le plus puissant à Washington[41,42]. L'industrie contribue aussi largement aux campagnes politiques et la plus grande partie de l'argent va aux Républicains[41]. Entre 1998 et 2006, l'industrie a dépensé 1,2 milliard de dollars en lobbysme et en contributions politiques[43], et en 1994, les Républicains tentèrent d'abolir la FDA pour laisser l'industrie se réglementer elle-même[33] !

Le lobbysme est aussi robuste à Bruxelles, ce qui, jusqu'en 2010[44], avait conduit au secret extrême sur la régulation des médicaments en Europe[45,46]. Le lobbysme a été si efficace que les dirigeants de la FDA perçoivent maintenant l'industrie, et non pas la population américaine, comme leur client[1,2,15] et vont jusqu'à négocier avec l'industrie ses objectifs de rendement[22]. Les politiciens ont constamment poussé la FDA dans cette direction. Dans les années 1990, par exemple, le président Clinton incitait les dirigeants de la FDA à faire confiance à l'industrie en tant que « partenaire et non pas adversaire »[15].

En 2002, la nomination du nouveau commissaire de la FDA, Alastair Wood, fut retirée à la dernière minute et selon un sénateur Wood attachait trop d'importance à la sécurité des médicaments[2,47]. Très bien ! C'est certainement un péché mortel d'être intéressé par la sécurité des médicaments quand on se fait offrir la plus haute position de l'agence américaine du médicament. Wood a été remplacé par Mark McLellan qui s'est fait l'écho de la prétention grotesquement fausse de l'industrie voulant que les prix élevés des médicaments découlaient des coûts très élevés de la mise au point des médicaments (voir le chapitre20)[2,48], et il s'est aussi opposé au contrôle des prix[2,49]. Le titre d'un article du *Boston Globe* ne laissait aucun doute à propos de ce qui s'est passé : « L'industrie pharmaceutique prive un médecin de la direction de la FDA[47] ». L'industrie venait de faire, une fois de plus, la preuve de son omnipotence.

Comme l'illustre cet exemple, l'interférence politique dans les affaires de la FDA contribue à ce qu'on a appelé le déclin du moral

au travail dans l'agence. En Europe, des politiciens du Parlement danois et du Parlement européen m'ont expliqué comment ils se trouvent constamment hantés par les représentants de l'industrie pharmaceutique. L'industrie fait pression sur les politiciens par le lobbysme, les dons et parfois, la corruption ouverte − de laquelle on m'avait informé − pour introduire de nouvelles lois qui sacrifieraient la santé publique aux profits. Les contribuables n'écrivent pas les lois fiscales, mais dans une large mesure, les compagnies pharmaceutiques écrivent les règles régissant les médicaments[8].

Aux États-Unis, les politiciens ont demandé une accélération des évaluations, ce qui a conduit à des évaluations plus superficielles de la sécurité des médicaments, sans oublier les médicaments déjà sur le marché, vu que ceux qui travaillent à la sécurité des médicaments sont devenus moins bien dotés en ressources humaines. L'importance porte maintenant sur l'approbation rapide des médicaments ce qui stimule l'économie domestique par l'entremise de l'exportation[15,25]. Ces influences ont provoqué une détérioration marquée de la régulation des médicaments. Alors qu'il n'y eut que 1,6% des médicaments autorisés en 1993-1996 à se voir ultérieurement retirés du marché pour avoir provoqué des effets graves, les retraits ont augmenté à 5,3 % pour les médicaments approuvés en 1996-2000[25,26]. En outre, les médicaments approuvés juste avant la date officielle de tombée − date imposée à la FDA par les politiciens bien que la période allouée soit trop brève pour faire une évaluation soignée de la plupart des médicaments − sont deux fois plus sujets au retrait du marché que les médicaments qui, en dépit de l'intention, ne sont pas parvenus à respecter l'échéancier et ont été approuvés après la date limite[50,51].

Le signalement à la FDA des effets indésirables des médicaments a montré le même déclin en sécurité des médicaments. De 1998 à 2005, les effets indésirables graves qu'on a signalés ont augmenté de 2,6 fois et les effets mortels ont augmenté de 2,7 fois. Les effets graves signalés ont augmenté quatre fois plus rapidement que le nombre total des ordonnances aux patients ambulants[52]. Il y eut une contribution disproportionnée des médicaments contre la douleur et des médicaments qui modifient le système immunitaire, mais il y eut aussi une augmentation substantielle pour les autres médicaments.

D'autres données confirment les conséquences indésirables du choix de la FDA de mettre l'importance sur la rapidité plutôt que sur la sécurité[15]. En 1998,4% seulement des nouveaux médicaments lancés sur les marchés du monde avaient d'abord été approuvés par la FDA; dix ans plus tard, c'était 66 %. À la fin des années 1990, la FDA autorisait plus de 80 % des demandes de l'industrie pour de nouveaux produits par comparaison avec 60 % au début de la décennie.

À la fin des années 1990, la FDA qui fut déjà le leader mondial en matière de sécurité a été la dernière à retirer du marché plusieurs nouveaux médicaments, qui avaient été bannis par les autorités de la santé en Europe.

Au Canada, la situation n'est guère plus réjouissante[53]. La probabilité qu'un nouvel agent actif approuvé entre 1995 et 2010 soit éventuellement associé à un problème sérieux de sécurité était de 24% et pour les médicaments approuvés dans la filière accélérée des révisions médicamenteuses même pour les produits qui ne sont pas des percées thérapeutiques majeures, le taux était de 36 %.

Cette dégringolade de la FDA commença en 1992 avec la Loi sur les frais d'utilisateur des médicaments ordonnancés à la suite de laquelle les compagnies payaient la FDA pour ses services[54]. Pendant les dix premières années, le Congrès interdisait à la FDA de recourir aux frais imposés aux usagers pour évaluer la sécurité des médicaments après approbation[55]. La FDA a saboté le moral du Bureau de la sécurité des médicaments en lui retirant des scientifiques, en raccourcissant les délais de révision, en autorisant les médicaments en se fondant sur le seul effet sur des résultats de substitution (voyez un peu plus loin ce qu'il en est de ce problème), en élargissant son interprétation des médicaments potentiellement capables de sauver la vie, lesquels étaient soumis à approbation par voie accélérée[14,54]. Ces médicaments comprennent maintenant des traitements pour des problèmes chroniques communs, bien qu'il soit difficile de croire qu'ils soient capables de sauver des vies. De plus, certains de ces produits ont dû être retirés du marché pour des motifs de sécurité comme la troglitazone (Rezulin) pour le diabète, le dexfenfluramine (Redux) pour l'obésité et le rofecoxib (Vioxx) contre la douleur. Cela me paraît scandaleux. Je n'ai jamais entendu parler de pilules amaigrissantes ou de pilules contre la douleur qui

soient en mesure de sauver des vies mais j'ai entendu parler de plusieurs de ces médicaments qui sont mortels et je les commenterai, plus loin.

Il est compréhensible que le moral des scientifiques de la FDA soit au plus bas, ce qui est très triste. Peu de fonctions sont plus importantes que celle d'un scientifique dans une agence du médicament. La responsabilité est colossale et une faute de jugement peut parfois résulter en milliers de décès frappant des bien-portants. Il faut donc lui offrir une rémunération exceptionnelle le protéger de toute influence inappropriée de ses patrons, des politiciens, de l'industrie pharmaceutique et des organismes de patients. Il faut également lui donner le temps nécessaire pour réviser attentivement les demandes d'approbation et poser les questions embarrassantes. Tout cela est tellement loin de la réalité et pourrait ressembler à un vœu pieux, mais en 2007, quatre directeurs antérieurs de la FDA étaient d'accord pour reconnaître que la FDA devrait être financée par la Trésorerie et non par les paiements de l'industrie[54]. Mais il n'y a toujours rien de changé. Les gouvernements prétendent ne pas avoir les fonds, mais cela est faux. Le système des frais aux usagers mène à l'approbation de beaucoup trop de médicaments très coûteux qui n'ont rien à offrir, ce qui surcharge la bourse publique par rapport à ce qui surviendrait si les agences du médicament avaient la latitude pour faire un travail plus méticuleux sans avoir à plaire à l'industrie. De plus, les fonds requis pourraient être obtenus par une petite taxe sur les prescriptions ; aussi peu que 0,5 % suffirait amplement.

Les politiciens s'immiscent directement dans les décisions de la FDA ce qui est tout aussi inacceptable que s'ils le faisaient dans un jugement du tribunal. Selon une enquête, 61 % des scientifiques de la FDA étaient au courant de pareille interférence politique[21]. Un exemple en a été donné dans un rapport de la FDA, en 2009, dans lequel quatre membres du Congrès et un ancien commissaire de la FDA, Andrew von Eschenbach, avaient indûment influencé l'approbation d'une plaque défectueuse pour les blessures du genou. L'approbation a été accordée en dépit du fait que les scientifiques de l'agence avaient, à répétition et à l'unanimité au cours de plusieurs années, jugé que l'appareil n'était pas sécuritaire parce que souvent défectueux ce qui contraignait les patients à subir une

deuxième intervention[56]. Le rapport de la FDA parlait de pressions extrêmes, inhabituelles et persistantes, qui avaient commencé peu après que les membres du Congrès avaient reçu du manufacturier des contributions électorales mais, comme d'habitude, les accusés prétendirent qu'ils n'avaient pas été influencés par l'argent. Un administrateur de la FDA a confirmé qu'Eschenbach n'avait pas qu'exigé une évaluation accélérée mais aussi une recommandation favorable. Moins d'un an après l'approbation, la FDA a déclaré quelle réviserait sa décision.

La sécurité des patients est particulièrement médiocre en ce qui a trait aux dispositifs médicaux. Les dispositifs cardiovasculaires sont beaucoup plus risqués qu'une plaque du genou et en conséquence, soumis à une évaluation des plus rigoureuses. Encore là, les exigences sont minimales bien qu'elles devraient être encore plus rigoureuses pour les dispositifs que pour les médicaments, compte tenu du fait que les dispositifs sont implantés et ne peuvent être retirés comme on le peut avec un médicament[57]. Une révision de 78 demandes d'approbation pour des dispositifs cardiovasculaires ayant reçu une approbation préalable de la FDA a montré que seulement 27 % des études avaient été randomisées, 65 % des demandes d'approbation n'étaient fondées que sur une seule étude et que dans 31%, le groupe de comparaison était rétrospectif, ce qui est une conception extrêmement médiocre de la mise en œuvre d'une étude qui donne presque toujours une bonne image de la nouvelle intervention[57]. Pour ajouter l'injure à l'insulte, la Cour Suprême a statué que les patients qui sont blessés par un dispositif approuvé par la FDA ne peuvent poursuivre la compagnie !

L'implantation par cathéter de la valvule aortique (TAVI) offrait de l'espoir aux patients trop âgés ou trop malades pour subir les opérations de remplacement de la valvule aortique et depuis son introduction, 40000 implantations ont été effectuées[58]. Toutefois, c'est très coûteux et son efficacité a été mise en doute par une étude de suivi autorisée par la FDA qui a démontré que plus de patients traités par TAVI sont décédés que ceux sous le traitement usuel. Cette étude reste non publiée et quand des chercheurs indépendants ont demandé d'y avoir accès, ils ont essuyé un refus de la part de la FDA et du commanditaire de l'étude.

Ce manque de respect total pour les patients − dont certains

sont morts pour avoir été traités avec un dispositif de qualité inférieure – est incroyable. Malheureusement, il y a peu d'espoir que les politiciens vont nous aider à organiser un meilleur système. Après que le Comité de la santé de la Chambre des communes du Royaume-Uni eut révisé l'industrie pharmaceutique en détail, en 2004-2005[17], les membres du Parlement avaient le sentiment que l'Agence du médicament n'avait pas la compétence d'assumer ses obligations comme gardienne de la santé publique, mais le gouvernement refusa une audition publique ainsi qu'une recommandation stipulant qu'un médicament ne devrait pas être lancé tant que toutes les données cliniques n'auraient pas été versées dans un registre public[59]. L'excuse évoquée pour ne pas exiger l'accès aux données des études – à savoir que cela exigerait une modification de la réglementation de l'UE – était une diversion. Nous pouvons décider de ne pas acheter ou rembourser les nouveaux médicaments tant que les données cliniques n'ont pas été rendues disponibles. Ceci nous épargnerait beaucoup d'argent. Ce qui est disponible dans la documentation scientifique dans les années qui suivent l'approbation de nouvelles entités moléculaires est une sélection hautement préjugée de tous les résultats disponibles dans les agences du médicament[60].

Au sein de l'Union européenne aussi, le lobbysme de l'industrie mène à des propositions bizarres qui ne sont pas dans l'intérêt des patients. En 2007, la Commission européenne a publié un document tragicomique intitulé *Stratégie pour mieux protéger la santé publique*[61]. La Commission a proposé de faire disparaître la clause stipulant que l'autorisation de mise en marché d'un médicament devrait être refusée quand son efficacité thérapeutique est insuffisamment étayée par l'auteur de la proposition ! Comment on améliorerait la protection de la santé publique en autorisant la mise en marché de médicaments inefficaces est difficile à expliquer. *Health Action International* (HAI), un grand organisme de patients, a protesté contre cette proposition et plusieurs autres tout aussi nuisibles, par exemple introduire les nouveaux médicaments plus rapidement pour susciter plus rapidement des retours sur l'investissement, ce qu'on pourrait faire avec des approbations conditionnelles qui deviendraient habituelles plutôt que des exceptions liées aux circonstances exceptionnelles, quand il y a un besoin

thérapeutique urgent[62]. Le document de l'UE est une horreur et continue à saboter la sécurité des patients. Par exemple, la proposition que les compagnies soient chargées de la collecte et de l'analyse des données, de la publication des avertissements et de l'information décrivant les effets secondaires nuisibles de leurs produits après l'approbation de mise en marché, est une recette pour causer des désastres en santé publique. Les propositions de la Commission prévoyaient l'intervention de l'industrie à toutes les étapes de la prise de décision, la mettant tant dans la position du juge que dans celle de l'accusé. HAI a noté que les systèmes de pharmacovigilance des compagnies ne pouvaient en aucun cas, jamais devenir des substituts pour les systèmes nationaux de pharmacovigilance qui, eux, sont sans aucune équivoque, au service exclusif de l'intérêt public.

La Commission a aussi proposé que pour les études postérieures à l'approbation, il devrait revenir aux compagnies de « décider si les résultats d'une étude doivent avoir un impact sur l'étiquetage d'un produit, ou pourraient influencer l'équilibre risques/avantages d'un produit pharmaceutique ». Il est incroyable que les politiciens puissent être aussi loin de la réalité et des faits bien établis. Mon ouvrage en entier concerne les patients grandement lésés parce que nous permettons à l'industrie d'être son propre juge. HAI Europe a condamné fortement les propositions de la Commission et a exigé quelle réoriente ses efforts et défende l'intérêt public, en accord avec son mandat de protéger les citoyens de l'Europe, découlant de l'article 125 du Traité établissant la Communauté européenne. Il est profondément déprimant qu'un groupe de consommateurs doive redire ce qui est manifeste. On ne répétera jamais trop souvent que, même en l'absence d'initiatives aussi stupides, aux États-Unis et en Europe, **les médicaments sont la troisième principale cause de mortalité après les maladies cardiaques et le cancer** (voir le chapitre 21).

Le système danois pour gérer les cas allégués d'inconduite scientifique constitue un autre exemple de la manière avec laquelle des politiciens ignorants et mus par l'idéologie peuvent nuire à la santé publique. Nous avions l'un des plus vieux et des meilleurs systèmes du monde entier. Mais, en 2005, le ministre danois des Sciences, Helge Sander, qui ne connaissait rien en science mais qui

avait introduit le football professionnel au Danemark, décida que le comité de l'inconduite ne pouvait s'occuper des cas d'inconduite de chercheurs privés et des compagnies que lorsque ces gens acceptaient de faire l'objet d'une enquête alors que les chercheurs employés par les services publics pouvaient être l'objet d'enquête qu'ils soient d'accord ou pas[63]. Il s'ensuivit une tempête de protestations provenant de tous les horizons, même de la part de Novo Nordisk, dont le porte-parole a déclaré que toute la recherche, qu'elle soit publique ou privée devait être effectuée correctement. La réaction du ministre ? La recherche de l'industrie pharmaceutique danoise ne doit pas être contrôlée par des fonctionnaires. Cette réponse stupide déclencha un tsunami. Le prochain commentaire du ministre ? Pas de commentaire.

Novo Nordisk avait raison, mais l'Association danoise de l'industrie pharmaceutique a profité de l'occasion pour se permettre une réaction extrêmement effrontée. Elle a prétendu que ses membres étaient fatigués de ces médecins qui les accusaient dans les médias, de fausser les résultats de leurs recherches[64]. (Ces « médecins » étaient plus ou moins une personne : moi !) L'Association déclara qu'il était parfaitement faux que ses membres manipulent leurs résultats et elle ajouta que la publication de sa recherche relève de la responsabilité des médecins. L'Association était prête à laisser ses membres se soumettre aux enquêtes à la condition que le comité accepte de faire enquête pour inconduite scientifique possible de la part de ces médecins qui critiquent les études en nommant les compagnies qui les ont effectuées. J'ai rarement vu plus effronté et plus scandaleux. Les compagnies manipulent de routine les données quelles publient de sorte que chaque fois qu'un médecin critique cela, que ce soit dans les médias ou bien dans une lettre au rédacteur d'un périodique ayant publié la recherche, le médecin devrait être signalé au comité de la malhonnêteté scientifique pour fin d'enquête. C'est comme en Union soviétique où les gens qui critiquent ceux qui détiennent le pouvoir sont astreints à des examens psychiatriques et parfois incarcérés pour la vie, quand on ne les fusille pas sur le champ.

C'est nuisible pour la santé que les politiciens aient permis la publicité directe aux consommateurs aux États-Unis. Quand le statut d'un médicament sous ordonnance change en celui d'un mé-

dicament en vente libre, l'information portant sur ses torts et ses contre-indications peut se perdre[65]. Ce déficit d'information nuit à nos concitoyens qui sont déjà sur-médicamentés et aussi dans les pays qui ne permettent pas cet assaut contre la bonne santé dont la majorité d'entre nous jouissons de toute façon.

Il est proprement dégoûtant de voir les publicités télévisées des États-Unis, qui sont présentées par une doucereuse voix féminine comme celle qu'utilisent les hôtesses de l'air pour nous dire leur espoir qu'on choisira à nouveau leur société pour voyager quand ce n'est pas dans une profonde voix de basse masculine pour inspirer la confiance. Les publicités se terminent invariablement avec une invitation ressemblant à : « Demandez à votre médecin si le Lyrica vous convient. ». Ou bien encore avec: « Vous pourriez souffrir d'une maladie sans le savoir. »

Je suis bien d'accord, j'ai sûrement un cancer puisqu'on peut trouver du cancer chez tous ceux qui ont plus de 50 ans, quand on se donne le mal de le chercher avec suffisamment de zèle[66,67]. Pour ma part, je préfère ne pas le savoir puisque je ne me sens pas malade et parce que le traitement de ces pseudo-cancers n'est pas inoffensif.

La publicité par le recours aux célébrités est très employée aux États-Unis, par exemple lors de bulletins d'information et d'émissions de discussion, dont la commandite de l'industrie n'est pas mentionnée de sorte que les témoignages semblent authentiques[41]. Nous n'avons pas cela au Danemark, mais en 2004, nous avons quand même connu un cas bizarre de publicité par célébrité, importée directement des zones d'influence les plus hautes des États-Unis[68]. Merck était mécontente que son médicament contre l'ostéoporose, l'alendronate (Fosamax), ne soit pas remboursé au maximum et avait traîné le gouvernement danois devant le tribunal. Merck avait aussi arrangé une rencontre entre le ministre de la Santé et l'ancienne secrétaire d'État, Madeleine Albright, sous le prétexte de discuter du système de santé danois et de celui sur le remboursement. Deux jours avant la rencontre, elle demanda si elle pouvait se faire accompagner du directeur de Merck Danemark, ce qui fut accepté. Pendant la réunion, à laquelle le ministre fut empêché d'assister, Mme Albright a parlé du médicament quelle prenait contre l'ostéoporose. Elle ne s'est pas fait beaucoup d'amis avec ce truc publicitaire, car ce n'est pas comme cela qu'on se comporte au

Danemark et l'embarras dans lequel cela nous plongea fut discuté dans un journal : « Le géant du médicament utilise des pressions américaines dans le cas danois sur le médicament[68]. »

Il arrive à l'occasion que l'on observe un petit progrès. Jusqu'à récemment, l'Agence européenne du médicament faisait partie du Directorat général pour l'entreprise et l'industrie de l'UE[46], mais on l'a maintenant déménagée au Directorat général pour la santé et les consommateurs. En 2007, une nouvelle législation a augmenté la puissance de réaction de la FDA[69].

Par contre, il arrive qu'on relève des tendances vers le pire. En 2012, le Sénat des États-Unis a proposé un élargissement des évaluations accélérées en créant une nouvelle catégorie pour « les médicaments constituant des percées »[70].

La régulation des médicaments est fondée sur la confiance

> *La théorie économique prédit que les firmes investiront dans la corruption relative aux preuves chaque fois que les avantages seront plus élevés que les coûts. Quand la détection est coûteuse pour les régulateurs, il faut s'attendre à ce que la corruption de la preuve soit vastement étendue.*
>
> Alan Maynard, manuscrit non publié

Selon les régulateurs du médicament, le système de régulation est fondé sur la confiance, ce qu'ils estiment convenir, puisque les conséquences pour les compagnies seraient trop sérieuses si elles devaient tricher et se faire pincer. Comme Maynard l'explique, cet argument n'est pas juste. En outre, comme on l'a vu, la grande industrie pharmaceutique signifie grands crimes et à quel autre endroit de la société ferait-on confiance à la parole de criminels ? Les rats de laboratoires mentionnés dans les études de toxicologie pourraient n'avoir jamais existé ; il se pourrait qu'ils aient crevé plus d'une fois ; ils peuvent être morts bien qu'on les décrive comme bien portants dans les rapports de toxicologie ; des prélèvements d'organes peuvent manquer; des données ont pu être fabriquées ; et les animaux ont pu périr avant même de présenter des cancers induits par les médicaments[8,16].

Les sociétés pharmaceutiques ne se font pas confiance, mais les agences du médicament sont censées faire confiance à l'ensemble de l'industrie[16]. Les autorités savent parfaitement bien qu'on ne peut se fier à l'industrie et c'est pour des considérations pratiques qu'elles disent le contraire. Elles ne peuvent réviser qu'une petite fraction des montagnes de documents qu'elles reçoivent. Un exemple extrême, le rapport d'une étude sur le Tamiflu comprenait 8 545 pages, ce qui est 1000 fois plus que la version publiée[71]. Il est compréhensible que la plupart des régulateurs ne lisent que les résumés la plupart du temps et, à ma connaissance, il n y a que la FDA pour refaire de routine, ses propres analyses statistiques sur les documents soumis mais l'EMA entend maintenant le faire elle aussi (voir le chapitre 11).

Plusieurs des milliers de pages sont parfaitement inutiles et je n'ai aucun doute que l'industrie inonde délibérément les régulateurs de données, ce qui lui donne deux avantages. Premièrement, cela réduit le risque que les régulateurs détectent quoi que ce soit qui pourrait empêcher le médicament d'être approuvé ou qui pourrait nuire aux ventes en raison d'un avertissement sur l'étiquette. Ensuite, si des problèmes surgissent, l'industrie peut prétendre qu'elle n'a rien caché et que ce sont les régulateurs qu'il faut blâmer. Bien que cela ne soit pas complètement vrai, cela pourrait fonctionner devant un tribunal.

Les régulateurs sont tellement surchargés qu'ils ne vérifient même pas que tout est bien là, ce qu'ils devraient faire. Nous avons trouvé plusieurs exemples où des appendices importants avaient été écartés ou que des pages centrales d'un rapport étaient manquantes. Des études complètes peuvent aussi être manquantes, par exemple deux de sept études négatives sur les inhibiteurs sélectifs de la réabsorption de la sérotonine (ISRS) chez les enfants[72], bien que cela soit interdit par la loi.

Il n'est pas surprenant que des effets nocifs sérieux de nouveaux médicaments puissent passer inaperçus compte tenu du fait qu'on peut très bien les cacher dans les demandes d'approbation et autres soumissions parce qu'il faudrait consacrer un long et fastidieux travail de détective pour pouvoir les mettre en lumière[1,73,74]. Un exemple de cela est celui des bêta-agonistes d'action prolongée pour le traitement de l'asthme. Dans les années 1990, surgirent des

inquiétudes selon lesquelles ces médicaments pourraient augmenter les décès causés par l'asthme plutôt que les réduire et la FDA demanda à GlaxoSmithKline de réaliser une grande étude du salmeterol, l'étude SMART[73]. La gestion de l'étude par Glaxo fut effectuée d'une manière beaucoup trop astucieuse cependant, la compagnie ayant manipulé les résultats expédiés à la FDA.

En 2003, ces résultats furent présentés à un congrès de pneumologues où Glaxo prétendit que les résultats n'étaient pas concluants, ce qui était mensonger. Le conseil de surveillance des données et de la sécurité de l'étude avait recommandé l'arrêt de l'étude après que 26000 des 60000 patients envisagés pour l'étude ont été recrutés, parce que plus de décès avaient été relevés dans le groupe assigné au salmeterol que dans le groupe assigné au placebo, ou l'inverse ; on a recruté 10000 patients de plus[73].

La durée prévue de l'étude était de 28 semaines, mais les chercheurs pouvaient − s'ils le voulaient − signaler les effets secondaires graves survenant pendant une période additionnelle de 6 mois. La FDA postula évidemment que les données quelle révisa provenaient de la période rigoureusement contrôlée de la période sous double insu. Ce n'est que lorsque la FDA demanda spécifiquement à la compagnie quel ensemble de données elle lui avait fourni, que Glaxo révéla quelle avait inclus les données provenant de la période de suivi de six mois. Cela faisait une différence gigantesque. Il n'y avait pas de différence significative sur le plan statistique des décès associés à l'asthme quand on introduisait les données de la période de suivi, alors que le risque était quatre fois plus élevé quand on ne tenait compte que des seules données de l'étude, ce qui était statistiquement significatif. Des chercheurs indépendants ont conclu qu'en l'absence de transparence associée aux rencontres du comité consultatif de la FDA, les tromperies n'auraient jamais été connues du public[73]. Glaxo répondit aux révélations en disant qu'elle avait « agi d'une manière responsable et transparente[74] ».

Ce n'était pas encore tout. Près de trois ans après la fin de l'étude, celle-ci n'avait toujours pas été publiée. Les résultats de SMART confirmaient les résultats d'une grande étude que Glaxo avait déjà menée et publiée en 1993[75]. Glaxo avait comparé le salmeterol avec son médicament de courte durée, le salbutamol, et

trois fois plus de patients décédaient des suites de l'asthme quand ils recevaient le médicament de longue durée (P = 0,11 pour la différence). En 2006, une méta-analyse incluant l'étude SMART a confirmé que les bêta-agonistes de longue durée augmentent les décès associés à l'asthme[76]. À première vue, le risque absolu de mourir semble petit, seulement un par 1000 patients par année de consommation. Cependant, le salmeterol était l'un des médicaments les plus prescrits dans le monde et cette augmentation du risque se traduit en 4000 à 5000 décès par asthme additionnels chaque année seulement aux États-Unis[76].

En juillet 2005, la FDA se demanda si les bêta-agonistes d'action prolongée devraient être retirés du marché, mais l'agence opta plutôt pour de sévères avertissements et la recommandation de ne recourir à ces médicaments qu'après l'échec des autres médicaments[76]. En 2010, la FDA lança un nouvel avertissement, cette fois à propos d'un risque augmenté d'exacerbations graves des symptômes de l'asthme, menant à l'hospitalisation et au décès et avertit de ne jamais prendre ces médicaments seuls mais conjointement avec un corticostéroïde en inhalation[77]. Pourtant, l'ajout de l'inhalation de corticostéroïdes ne résout pas le problème, par exemple, le risque d'admission à l'hôpital restant augmenté au double. La FDA exigea aussi des manufacturiers qu'ils effectuent de nouvelles études cliniques pour évaluer la sécurité de ces médicaments quand on les utilise en combinaison avec l'inhalation de corticostéroïdes. Je trouve cela bizarre. Les requêtes d'études additionnelles de la FDA sont habituellement ignorées par les compagnies et la FDA ne les contraint pas. Ces médicaments sont dangereux − probablement aussi quand ils sont combinés avec des stéroïdes − et nous n'en avons pas besoin, alors pourquoi ne pas les retirer du marché ?

Quand Glaxo a fini par publier les résultats de SMART dans *Chest,* on mentionna l'augmentation des décès par asthme mais ce sont les deux dernières phrases du résumé qui sont intéressantes[79]:

> Les analyses de sous-groupes suggèrent que le risque puisse être plus grand chez les Afro-Américains par comparaison avec les participants Caucasiens. Il demeure cependant inconnu que ce risque augmenté soit dû à des facteurs com-

> prenant l'effet physiologique du traitement mais n'y étant pas limités, à des facteurs génétiques ou au comportement de certains patients menant à des résultats médiocres.

Des écrans de fumée et l'article sent mauvais : « Les sous-groupes de la population ont été fondés sur les caractéristiques au départ <u>comme</u> (je souligne) l'utilisation de corticostéroïdes en inhalation (CSI) et la phase de l'étude. De plus, les résultats ont été analysés séparément pour les sujets Afro-Américains et les Caucasiens.

<u>*Comme ?*</u> Glaxo ne nous dit même pas combien de fois, elle a trituré les données avant de trouver le résultat de sous-groupes qu'elle pouvait utiliser pour duper les lecteurs et les porter à croire que le médicament ne faisait tort qu'aux Afro-Américains. *La manipulation des données en elle-même était trompeuse.* Il n'y avait pas de test d'interaction, ce qui est nécessaire pour qu'on puisse dire qu'il existe une différence entre les résultats de deux sous-groupes. Et, en vérité, le risque relatif de décès par asthme était très semblable pour les Caucasiens et les Afro-Américains. La section *Discussion* de l'article ne parle que d'un des sous-groupes, ce qui est trompeur : « Les analyses *post hoc* n'ont montré aucune différence significative entre les traitements dans la population caucasienne. » Glaxo venait de transformer un effet nocif manifeste en un effet nocif inexistant. Les mots me manquent, mais cela en dit long sur les motifs pour lesquels *on ne peut pas se fier aux études commanditées par l'industrie.* Deux des cinq auteurs étaient des employés de Glaxo et les trois autres étaient à la solde de Glaxo.

Il semble que Glaxo ait fait ce qu'elle pouvait pour protéger son médicament plutôt que les patients[79]. Dans un éditorial cinglant du *New England Journal of Medicine*, les rédacteurs ont expliqué que Glaxo avait refusé de fournir un inhalateur pour une étude du salmeterol par le NIH. Les chercheurs ont été contraints de dépenser 90 000 dollars de l'argent des contribuables pour reconditionner le médicament actif et créer un placebo qui soit visuellement identique pour les fins de l'étude. En outre, les rédacteurs ont écrit :

> L'objectif affirmé par Glaxo est « d'améliorer la qualité de la vie humaine », mais les compagnies peuvent mettre au point et vendre leurs traitements parce qu'elles peuvent puiser

dans une ressource de la communauté : les patients disposés à courir le risque quand ils participent aux études cliniques. De leur côté, les compagnies doivent être disposées à mettre leurs produits à risque en les fournissant à des tiers pour des fins d'étude. Le défaut de le faire est un geste mesquin inacceptable.

Les compagnies pharmaceutiques peuvent non seulement tromper les autorités dans leurs demandes d'approbation ; elles peuvent aussi mentir quand on les questionne directement. Dans des documents préparés pour une audition de la FDA en 2005, Pfizer a nié que son AINS celecoxib provoque des crises cardiaques en s'appuyant sur une analyse de 44000 patients[80]. Mais les grands nombres évoqués par l'industrie quand elle se trouve sur la défensive sont souvent trompeurs. Pfizer détenait des preuves non publiées du contraire[80,81], par exemple une étude de 1999 de la maladie d'Alzheimer. De plus, un cadre de Pfizer reconnut dans une entrevue que son analyse ne comprenait pas d'études extérieures indiquant que son médicament causait des problèmes cardiaques. Une telle étude[82], que Pfizer connaissait, avait été menée par le NIH et interrompue une fois qu'on eut trouvé que des fortes doses de celecoxib faisaient plus que tripler l'incidence des crises cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux.

D'autres compagnies ont elles aussi trompé la FDA en cachant des études et des résultats montrant que leurs médicaments entraînent des effets nocifs mortels[1,8,16,27,83,85].

Il existe une autre raison pour laquelle nous en savons trop peu au sujet des effets nocifs des médicaments. Les cliniciens sont censés signaler les effets secondaires néfastes graves aux autorités, mais selon un estimé commun seulement 1 % environ de ces évènements sont signalés[86]. Les médecins sont occupés et peuvent avoir tendance à penser qu'un événement n'est pas lié à un médicament et à l'ignorer, d'autant plus que c'est bien commode. Quand ils signalent un événement, ils peuvent apprendre à ne jamais plus le faire, harcelés qu'ils sont par un représentant pharmaceutique qui revient continuellement avec toutes sortes de nouvelles questions sur le patient, sur les autres médicaments qu'il prenait, etc. Il semble que personne ne soit vraiment intéressé par les effets nocifs, hormis

la victime. Quand j'ai travaillé dans un département de maladies infectieuses, j'ai appris pourquoi plusieurs événements sérieux survenant dans des études du SIDA commanditées par l'industrie n'étaient pas signalés. Les formulaires étaient longs et compliqués et nous n'avions pas le temps pour des discussions sans fin avec la compagnie pharmaceutique.

L'évaluation inadéquate des nouveaux médicaments

Quand j'enseigne à des médecins en formation pour devenir pharmacologues cliniques et que j'explique pourquoi les exigences réglementaires relatives aux nouveaux médicaments ne sont pas adéquates ni capables d'assurer que les médicaments sont efficaces et inoffensifs, et comment l'industrie pharmaceutique manipule sa recherche, je me trouve confronté à des réactions mixtes. Certains sont parfaitement d'accord et d'autres sont tout à fait hostiles, comme si je tentais d'expliquer à un enfant que le Père Noël n'existe pas. Cela m'inquiète, car ce sont là les médecins qui seront en poste dans une agence du médicament ou dans l'industrie pharmaceutique. J'ai parfois le sentiment qu'il est déjà trop tard pour leur faire entendre raison.

Nous pourrions facilement faire bien mieux que nous le faisons présentement pour protéger la santé publique et éviter de gaspiller notre argent et je donnerai quelques exemples.

Deux seules études contrôlées avec placebo montrant un effet ne suffisent pas

Les agences du médicament estiment que l'efficacité est démontrée quand deux études contrôlées avec placebo ont montré un effet. Comme j'ai expliqué au chapitre 4, cela est facile à réaliser pour la plupart des médicaments destinés à toute maladie parce que les médicaments ont des effets secondaires et que l'on peut s'attendre qu'ils aient des effets sur l'évaluation d'un résultat subjectif. Quand la taille de l'échantillon est assez grande, n'importe quel effet deviendra statistiquement significatif et le médicament sera approuvé, s'il n'est pas trop toxique.

Quand une compagnie ne réussit pas dans ses deux premières tentatives, elle peut faire d'autres études jusqu'à ce que deux essais

donnent les résultats recherchés. Avec cela en arrière-plan, il est étonnant que le ministre danois de la Santé, après consultation auprès de l'Agence du médicament, ait répondu à un politicien qu'il n'existe pas d'exigence stipulant qu'un médicament soit meilleur qu'un médicament existant pour obtenir son approbation, mais qu'il doit être au moins aussi bon et jamais pire qu'un médicament existant. Toutefois, quand on n'exige que des études contrôlées au placebo, il n'y a pas moyen de savoir si les nouveaux médicaments sont pires que ceux qui existent.

Les compagnies sont contraintes par la loi de soumettre toutes les études qu'elles ont menées quand elles demandent l'approbation d'un médicament mais le problème avec cette exigence est qu'on ne peut pas se fier aux compagnies pharmaceutiques. Des études peuvent manquer et quand elles ont été effectuées dans des pays sans surveillance publique, il peut se révéler impossible de savoir quelles existent.

Les médicaments contre la toux ne sont pas efficaces[87,88], mais l'industrie pharmaceutique a quand même réussi à faire approuver d'innombrables médicaments pour la toux et les ventes sont élevées[89]. Pas moins de 20 % de tous les enfants de moins de quatre ans sont traités avec des médicaments pour l'asthme comme la terbutaline, ce qui montre que la commercialisation crapuleuse à laquelle j'ai participé quand je travaillais chez Astra a été hautement efficace (voir le chapitre 2).

Aux États-Unis, les médicaments pour le rhume et la toux en vente libre avaient été consommés par 39 % des ménages sur une période de trois ans.[90] Plusieurs de ces médicaments ont été autorisés avant 1972 quand il n'y avait que peu de contrôle sur les médicaments, mais les centres antipoison avaient signalé plus de 750000 appels d'inquiétude pendant sept années en relation avec ces produits et la FDA avait identifié 123 décès d'enfants de moins de six ans, dans ses banques de données. Les effets secondaires néfastes comprennent l'arythmie cardiaque, les hallucinations, la somnolence et l'encéphalopathie. Les publicités des manufacturiers présentent ces médicaments comme efficaces et inoffensifs, deux mensonges.

Une pétition a demandé à la FDA de réviser ces médicaments,

mais les manufacturiers ont prétendu que les mauvais effets pourraient être prévenus par l'éducation des parents, ce qui est un mensonge abominable. En 2011, la FDA a annoncé que ces produits ne doivent pas être utilisés chez les enfants de moins de deux ans et qu elle appuyait fortement « les initiatives de plusieurs manufacturiers de médicaments qui avaient volontairement retiré du marché des remèdes pour le rhume et la toux qu'on vendait pour utilisation dans ce groupe d'âge[91] ». Pourquoi la FDA ne retirait-elle pas ces produits inutiles et potentiellement dangereux du marché ? Et pourquoi, après quatre années, faut-il que la FDA soit toujours en train de réviser la sécurité et qu'on s'attende à ce qu'elle rende son jugement dans un proche avenir, comme elle l'a affirmé ? Même quand des médicaments inutiles tuent des enfants, les régulateurs du médicament n'agissent pas, alors qu'ils ont retiré du marché plusieurs produits efficaces, même quand ils causaient moins de décès. La régulation des médicaments n'est pas une entreprise logique.

J'ai discuté une fois des remèdes pour la toux avec un régulateur de médicament qui a attiré mon attention sur les études accompagnant une demande d'approbation qui soutenaient avoir montré que les médicaments agissaient. C'est l'un des articles les plus bizarres que j'aie jamais vu (et j'en ai vu des tonnes). Les études avaient été menées en Inde. Un microphone miniature très sensible mis au point par Procter & Gamble, attaché au nez d'un patient, enregistrait le moindre son qui survienne et qui était peut-être ou pouvait devenir de la toux[92]. Les trois médicaments évalués (guaiphenesine, bromhexine, et dextrométorphan) agissaient. Surprise, surprise. Les enregistrements étaient entièrement non pertinents pour les patients. Deux des médicaments augmentaient aussi le volume des crachats. Quel sens donner à cela ? S'ils augmentent le volume des crachats, ils augmenteront aussi le volume des expectorants mesurés en volume de crachats, or cela ne serait pas un avantage mais un effet nuisible. Les études ont été publiées dans *Pulmonary Pharmacology*, un périodique obscur dont je n'avais jamais entendu parler. Ce n'est pas la faute des régulateurs d'avoir à accepter pareilles niaiseries ; c'est la faute de politiciens qui n'ont pas exigé des résultats qui soient importants pour les patients.

Les études cliniques dans les pays largement corrompus

De nos jours, les études de médicament sont de plus en plus données en sous-traitance à des pays sans surveillance et très largement corrompus. Comment savoir que les données ont été fabriquées quand on ne dispose d'aucun moyen pour surveiller les études ? En dépit de la forte opposition des scientifiques, des éthiciens et des groupes de consommateurs, la FDA a décidé en 2008 que les études cliniques menées hors des États-Unis n'avaient plus à se conformer à la déclaration d'Helsinki quand elles servent à appuyer une demande d'approbation de produits aux États-Unis[93]. Qu'on me pardonne mais tout le monde est-il devenu fou à la FDA ? La direction de la FDA a-t-elle jamais entendu parler des procès de Nuremberg ? Ou bien des expériences menées sur les prisonniers des États-Unis quand la Déclaration d'Helsinki n'était pas là pour mettre d'entrave ? Ou de l'affaire Tuskegee dans laquelle des chercheurs de l'Alabama ont suivi 399 hommes noirs infectés de la syphilis sans jamais les traiter pendant 40 ans pour étudier l'histoire naturelle de la maladie en les empêchant d'avoir accès aux programmes de traitement disponibles pour les autres et pendant que plusieurs mouraient de la syphilis, que les épouses contractaient la maladie et que les enfants naissaient avec la syphilis congénitale[94] ? Ou que les compagnies pharmaceutiques mènent leur recherche dans les pays pauvres pour les médicaments particulièrement dangereux parce que les paysans ne poursuivent pas les grandes corporations pour des lésions et parce que les règlements encadrant le consentement éclairé n'existent pas ou sont mollement appliqués[8] ? L'exemple le plus connu de l'utilisation des cobayes du tiers-monde est celui des contraceptifs oraux, qu'on a d'abord testés à Porto Rico, puis en Haïti et au Mexique et, quand vint le moment de les tester aux États-Unis, on a choisi des pauvres, dont 90% étaient soit des Mexicains, soit des Africains d'origine[8].

Par contraste avec cette décision indéfendable, la Cour d'appel des États-Unis a jugé quelque temps après que la Déclaration d'Helsinki constituait une norme suffisamment coutumière pour être tenue comme obligatoire dans l'étude de la méningite menée par Pfizer au Nigéria où les parents ne savaient pas que leurs enfants participaient à une étude. La cour a renversé le renvoi, par un tribunal inférieur, d'une poursuite intentée par les familles d'enfants

morts ou blessés pendant qu'ils recevaient l'antibiotique expérimental de Pfizer, la trovoflaxine, bien qu'un médicament plus efficace ait été disponible aux Médecins sans Frontières[95]. Pfizer recruta des enquêteurs pour chercher des preuves de corruption à l'encontre du procureur général dans l'espoir de pouvoir le persuader de laisser tomber la poursuite[96]. Cela échoua et Pfizer fut contrainte de payer une compensation aux familles dont les enfants étaient morts. Le médicament n'avait jamais été conçu pour l'Afrique. Pfizer entendait le vendre aux États-Unis et en Europe, mais son autorisation a été retirée en Europe en raison d'inquiétudes au sujet de sa toxicité pour le foie.

Un effet sur un résultat de substitution ne suffit pas

Une des pratiques les plus nuisibles en régulation des médicaments est de donner l'approbation à un médicament sur la foi de ses effets sur des résultats de substitution. Vu que cette erreur a coûté la vie à des centaines de milliers, ou peut-être même à des millions de patients (voir plus loin) il est difficile de comprendre que les régulateurs n'exigent pas des effets prouvés sur des résultats pertinents.

Voici un exemple. J'étais médecin depuis deux ans quand j'ai diagnostiqué une forme légère de diabète de type 2 chez un vieillard qui avait été admis pour un autre motif, au département d'hépatologie où je travaillais. J'écrivis dans son dossier qu'il était habituel de commencer le traitement avec la tolbutamide mais vu que la seule grande étude jamais réalisée sur la tolbutamide avait dû être interrompue avant terme en raison d'un excès de décès cardiovasculaires et parce que les patients qui consommaient la plus grande partie de leur dose quotidienne étaient aussi ceux qui démontraient le taux le plus élevé de tels décès, je décidai de ne pas commencer un traitement à la tolbutamide.

Mon supérieur hiérarchique m'apostropha de belle manière après avoir lu mes notes. « Comment oses-tu ne pas commencer la tolbutamide en effraction des consignes de pratique que les endocrinologues ont rédigées ? » J'expliquai calmement mais fermement que j'en savais plus sur ce médicament que les endocrinologues parce j'avais lu attentivement le rapport de l'étude ainsi que les articles et les nombreuses lettres qui suivirent ainsi qu'un livre discutant des problèmes. L'étude *University Group Diabètes Pro-*

ject (UGDP) avait été réalisée indépendamment de l'industrie pharmaceutique et elle avait fait l'objet de nombreux débats et été ré-analysée par plusieurs autres groupes que ceux qui avaient mené l'étude. Je n'avais aucun doute en ce qui concerne qui avait raison.

La tolbutamide réduit le glucose sanguin, mais il s'agit là d'un résultat de substitution. On ne traite pas les patients pour réduire leur glucose sanguin ; on les traite pour prévenir les complications du diabète, les cardiaques plus particulièrement. Je tenais donc pour absurde, et je le pense toujours, que des gens utilisent ce médicament alors que la seule recherche étudiant les complications cardiovasculaires avait été interrompue parce que le médicament tuait les patients. Il était particulièrement convaincant de constater que les patients les plus respectueux du traitement au tolbutamide présentaient des taux de mortalité plus élevés que ceux des moins respectueux[97], parce que les patients qui font ce qu'on leur dit de faire sont habituellement en meilleure santé que les autres et ont une meilleure survie même quand le médicament est un placebo. L'étude d'un produit réduisant les lipides, le clofibrate, avait démontré cela[98]. Il n'y avait pas de différence sur le plan de la mortalité entre le médicament et le placebo mais parmi ceux qui avaient pris plus de 80% du médicament, seuls 15 % sont décédés par comparaison à 25 % parmi les autres (P = 0,0001). Cela ne prouve pas que le médicament est efficace, bien sûr, et la même différence a été constatée dans le groupe recevant le placebo, 15 % *versus* 28% ($P=5x10^{16}$).

Upjohn, le fabricant du tolbutamide, lança une campagne agressive pour discréditer les résultats de l'étude UGDP en faisant appel à des universitaires renommés et grassement payés et les arguments devinrent progressivement *ad hominem*[99]. Des poursuites ont été entamées par la compagnie pour empêcher la FDA de mentionner les résultats de l'étude dans les feuillets accompagnant le médicament et la FDA se trouva même forcée de faire une enquête qui conclut que les données de l'étude n'avaient pas été falsifiées[97] !

L'utilisation du tolbutamide aurait dû être arrêtée par le retrait du médicament du marché, au moins temporairement, pendant que ceux qui étaient sceptiques au regard des résultats de l'étude réaliseraient une autre étude. Mais la FDA ne l'a jamais exigé d'Upjohn

et cela n’a jamais été fait.

Personne ne semble disposé à apprendre quoi que ce soit − ou au moins pas beaucoup − sur l’historique quand il s’agit de la régulation des médicaments. L’histoire se répète sans cesse. Pendant les 40 années qui ont suivi l’étude UGDP, l'industrie a tout simplement arrêté de faire des études qui auraient pu révéler que ses médicaments contre le diabète augmentent les évènements cardiaques et nos régulateurs de médicaments la laissent s’en tirer[99], ce qui est passablement scandaleux. La rosiglitazone est un exemple récent de médicament pour le diabète autorisé sur la foi de son effet sur le glucose sanguin, mais il s’agit aussi d’un médicament qui augmente les complications cardiovasculaires qu’il est censé prévenir, et qui a été retiré du marché européen en 2010 après avoir fait mourir des milliers de patients (voir le chapitre 16).

Des histoires s’appliquant à d’autres domaines de la thérapeutique existent[100]. Une étude de la suppression de l’arythmie cardiaque (CAST) a dû être arrêtée avant terme parce que les deux médicaments actifs, l’encaïnide et le flécaïnide, entraînaient le décès des patients. À l’origine, cette étude avait été conçue pour être unilatérale, ce qui signifie que le médicament ne peut être que neutre ou bénéfique, vu que les cardiologues ne pouvaient imaginer que les traitements puissent être nuisibles[101]. Au sommet de leur utilisation à la fin des années 1980, les médicaments anti-arythmiques provoquaient probablement 50000 morts par an dans les seuls États-Unis, ce qui est du même ordre de grandeur que le nombre total des Américains qui ont péri pendant la guerre du Vietnam[102]. Ces médicaments étaient largement utilisés parce qu’ils avaient un effet sur un résultat de substitution, l’ECG et bien que la FDA eût de sérieuses inquiétudes pour sa sécurité, elle céda aux pressions des compagnies, ce qui, − d’une manière tout à fait prévisible − mena à ce que le médicament soit maintenant largement employé chez les bien-portants qui ont des troubles bénins du rythme qui en affectent plusieurs parmi nous.

La réduction d’une tumeur est un autre résultat de substitution populaire et trompeur. L’intérêt primordial des patients atteints du cancer est de survivre, mais certains traitements qui réduisent les dimensions de la tumeur cancéreuse augmentent la mortalité, par exemple la radiothérapie chez les femmes qui ont eu un cancer

diagnostiqué par dépistage[103]. On peut dire la même chose de plusieurs, sinon de la plupart des médicaments du cancer. De fortes doses peuvent avoir un meilleur effet sur le cancer, mais peuvent aussi tuer plus de patients. Quand la dose est assez élevée, tous les cancers sont détruits, mais il en va de même pour tous les patients. Cela démontre l'absurdité de ce résultat de substitution.

En 2008, la FDA a autorisé en accéléré le bevacizumab (Avastin) pour le traitement du cancer métastatique du sein, bien qu'il n'ait pas augmenté la survie, seulement la survie sans progression du cancer[104]. Ceci n'est pas qu'un résultat de substitution mais aussi un résultat porté au biais, puisqu'il est passablement subjectif de décider s'il y a eu progression. La FDA imposa à la compagnie de faire plus d'études, lesquelles ne montrèrent pas un effet sur la survie sans progression alors quelles mirent en évidence des effets nocifs graves y compris des décès. Trois ans plus tard, le médicament, qui coûte chaque année le prix de plusieurs voitures neuves, environ 88 000 dollars, a été abrogé pour le cancer du sein[105].

L'absence de données adéquates sur la sécurité n'est pas acceptable

C'est une faillite majeure de la régulation du médicament quand des médicaments aux effets nocifs connus sont approuvés sans données adéquates sur leur sécurité. Les inhibiteurs des COX-2 sont un exemple parfait, puisque leur mécanisme d'action prédisait une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire. Quand j'ai discuté de cela avec un régulateur de médicaments, il me répondit que s'ils exigeaient de telles données, cela retarderait pendant des années l'introduction de médicaments de valeur.

Je n'accepte pas cet argument. Une compagnie pharmaceutique pourrait réaliser facilement une grande étude de son inhibiteur COX-2 qui pourrait révéler les risques et c'est la faute de l'industrie quand elle estime qu'elle peut s'en tirer en tournant les coins ronds. Si le rofecoxib (Vioxx) avait été étudié avec des populations pertinentes de patients, ses effets nocifs auraient été détectés très rapidement, puisque le nombre qu'il faut traiter pendant un an pour causer un infarctus additionnel n'est que de 70 patients[19]. Il y a aussi un problème éthique primordial qu'on ne peut écarter avec des

revendications mesquines de considérations pratiques ni de perte potentielle de revenus. Malheureusement, les agences du médicament baissent les bras devant les arguments indéfendables de l'industrie.

Le Vioxx a été retiré en 2004 et le valdecoxib (Bextra) en 2005. Avant que le Bextra soit retiré du marché, neuf des dix conseillers de la FDA ayant des liens avec l'industrie ont voté pour qu'on le maintienne sur le marché[106] !

En 2008, la FDA s'est demandé si, à l'avenir, elle devrait exiger des études post-marketing dotées de résultats pertinents comme la morbidité cardiovasculaire et la mortalité[107]. Toutefois, seulement le tiers de telles études ont été réalisées[46], et la FDA est connue pour ne pas les exiger parce qu'elle ne dispose pas de l'autorité dans ce dessein[22]. Depuis 2007, le défaut de réaliser une étude post-marketing ou de faire un changement requis de l'étiquetage, peut entraîner une amende, mais pas plus de 10 millions de dollars[54]. Comme ce ne sont que des broutilles pour l'industrie, il s'agit là d'un écran de fumée ou d'un faux remède. Même quand les études *ont été réalisées,* elles pourraient montrer que le médicament a tué des milliers de patients, ce qu'on aurait pu éviter en exigeant les études pertinentes *avant* que les agences du médicament décident qu'un médicament est approuvé. Les études post-marketing sont donc une très mauvaise idée par comparaison avec le rejet d'une demande d'autorisation de mise en marché. On a besoin des données pertinentes pour tout nouveau médicament d'une classe thérapeutique, vu qu'un nouveau médicament pourrait tuer les gens même si dix médicaments semblables ne le font pas.

Un autre problème est que les études post-marketing qu'on requiert ne sont pas nécessairement des études randomisées mais peuvent n'être que des études d'observation qui sont très médiocres pour détecter les indices d'effets nocifs. Ceux qui sont traités diffèrent en plusieurs manières de ceux du groupe de comparaison qui ne sont pas traités et le doublement du taux des crises cardiaques parmi un groupe de personnes âgées peut s'expliquer simplement par le fait que ces patients sont plus portés à faire une crise cardiaque que d'autres patients. Les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde sont plus portés à faire une crise cardiaque que les autres gens du même âge, ce qui rend difficile de voir si les inhibiteurs des

COX-2 causent leur décès.

Le signalement spontané des effets secondaires graves des médicaments en marché aux régulateurs est aussi une méthode faiblarde pour la détection des effets nocifs. En 2010, la FDA a averti Pfizer dans une lettre de 12 pages pour avoir failli de signaler promptement des effets secondaires graves et inattendus de ses médicaments, après qu'elle eut procédé à une inspection de six semaines des quartiers généraux de Pfizer[108]. Pfizer avait mal classifié ou réduit l'importance de signalements non sérieux, sans justification raisonnable et omis de soumettre des signalements de cécité causée par le Viagra (sildenafil) et des médicaments similaires à l'intérieur de l'intervalle de 15 jours déterminé par l'agence. Pfizer avait été mise en garde en 2009, mais la FDA nota que les délais de la compagnie pour signaler les effets nocifs à l'agence n'avaient qu'augmenté. On a dit à Pfizer qu'à défaut de corriger ces problèmes, des poursuites sans préavis pourraient être engagées et que des délais pourraient survenir dans l'approbation des médicaments de la compagnie en attente d'autorisation.

En 2012, Roche a été réprimandée par l'EMA pour n'avoir pas signalé 80000 effets secondaires potentiellement néfastes de ses médicaments comprenant 15161 décès survenus aux États-Unis[109]. Les régulateurs ont identifié d'autres déficiences liées à l'évaluation et au signalement aux agences nationales de la santé de réactions potentiellement néfastes chez 23 000 autres patients et 600 participants à des études cliniques.

Trop d'avertissements et trop de médicaments

Tous les médicaments comportent une longue liste d'avertissements, de contre-indications et de précautions, expliquant par exemple les types de patients, les maladies et les autres médicaments consommés par les patients qui pourraient rendre dangereuse la consommation de ce médicament. Il suffit de regarder la publicité d'un périodique médical pour voir à quel point cela peut être impressionnant ; on peut trouver plus de 20 avertissements pour un seul médicament. Voici un exemple.

Les statines

Certains de mes collègues sont obsédés par le cholestérol et croient que toute personne de plus de 50 ans devrait prendre une statine, peu importe leur niveau de cholestérol, puisqu'elle réduira leur risque de décès. Ils disent aussi que les statines n'ont pas d'effets secondaires dignes de mention, ou même qu'elles *n'ont pas* d'effets secondaires[110]. Examinons une publicité publiée dans les premières pages du *JAMA* du 19 septembre 2012. On pouvait lire: « Essayez le LIVALO pour abaisser le LDL-C et améliorer les autres paramètres des lipides ».

Ce n'est pas le motif pour lequel on pourrait envisager la possibilité de prendre une statine, n'est-ce pas ? On souhaiterait la prendre pour réduire le risque de mourir et non pour améliorer certaines valeurs de laboratoire. Peut-on être certain qu'une statine particulière réduit le risque de mourir ? Non, on ne le peut pas parce les statines sont approuvées selon leurs effets sur les lipides du sang. Le LIVALO pourrait réduire le risque de mourir de maladie cardiaque, mais il pourrait aussi augmenter le risque de périr d'autres causes, de sorte qu'on ne peut pas savoir ce que sont ses chances avec ou sans LIVALO.

Après la lecture des deux premières lignes de l'annonce, je dirais non merci. Il ne faut pas consommer des médicaments qui « sauvent la vie » sans savoir s'ils augmentent ou réduisent le risque de mourir.

Continuons. À la page 2 de la publicité, on lit : « Le traitement médicamenteux devrait être une composante d'une intervention sur plusieurs facteurs de risque chez les personnes qui requièrent une modification de leur profil des lipides. Les produits réduisant les lipides devraient être utilisés en plus d'une diète comportant des restrictions des graisses saturées et du cholestérol quand la réponse à la diète et aux autres mesures non pharmacologiques se révèle insuffisante. »

Ah ! Ah ! Ce n'est pas ce que mes collègues bien intentionnés racontent quand ils sont à la veille de recommander qu'on mette des statines dans l'aqueduc. Je ne suis pas à la diète ni astreint à quelqu'autre « mesure non pharmacologique » (Qu'est-ce que cela pourrait bien être ?) et comment peut-on décider qu'il me faut mo-

difier mon profil des lipides ? Peut-on voir à quel point tout cela est subjectif et combien est vaseux le langage régulatoire ?

Un peu plus loin arrive ce que je souhaitais savoir, mais curieusement sous une rubrique intitulée « Restrictions d'utilisation »:

- Les doses de LIVALO excédant 4 mg par jour ont été associées à une augmentation du risque de maladie musculaire grave dans les études cliniques requises pour l'autorisation de mise en marché. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 4 mg de LIVALO.
- L'effet du LIVALO sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été déterminé.

Je le savais ! On n'a aucune idée si le LIVALO fait ce qu'on souhaite qu'il fasse. Et je cours le risque de lésions musculaires graves. Les gens absorbent et métabolisent les médicaments d'une manière différente et certains souffriront sans doute de lésions musculaires graves même sans jamais dépasser la dose de 4 mg par jour. Ce pourrait être moi. À ce moment-ci, mon interprétation libre du nom du médicament est FOUTEZ-MOI LA PAIX!

La première page de la publicité ne dit rien de l'avantage potentiel du médicament à part le titre sur les lipides qui n'est d'aucune utilité. Le reste de la page parle des effets nocifs sous la rubrique « Informations importantes pour la sécurité ». Mon scepticisme augmente :

« Des cas de maladie musculaire et de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë par myoglobinurie ont été rapportés avec les inhibiteurs de la réductase HMG-CoA, incluant le LIVALO. » De tels effets augmentent avec la dose, avec l'âge (>65 ans), avec une maladie rénale, avec l'hypothyroïdisme mal traité et en combinaison avec les fibrates ou les doses de niacine excédant 1 g. par jour.

Puis cela devient vraiment difficile. « Le traitement au LIVALO doit être arrêté quand les niveaux de CK augmentent de manière marquée ou qu'une maladie musculaire a été diagnostiquée ou soit soupçonnée » et « Prévenez les patients de signaler immédiatement toute douleur musculaire, sensibilité ou faiblesse, plus particulièrement quand ces souffrances sont accompagnées de malaises, de faiblesse ou de fièvre, et d'arrêter le médicament si ces

signes ou symptômes apparaissent. »

Mon Dieu ! CK signifie créatinine kinase, une enzyme musculaire. Les patients traités aux statines ont souvent pareils symptômes[111] (bien que la publicité dise à tort qu'ils sont rares), alors comment les patients pourraient-ils savoir quand il faut arrêter le LIVALO ?

On nous parle aussi des lésions au foie. Les enzymes du foie devraient être testés avant de commencer le traitement et quand des signes et des symptômes de lésions du foie apparaissent. Il semble un peu tard pour mesurer les enzymes du foie quand le foie est déjà blessé. « Il y a eu des signalements rares d'insuffisance hépatique fatale et non fatale chez des patients prenant des statines, y compris la pitavastatine. » Ce médicament pourrait me tuer.

Le LIVALO peut aussi augmenter le glucose sanguin ce qui augmentera mon risque de mourir de problèmes cardiovasculaires, ce contre quoi LIVALO est censé me protéger.

Je m'arrête ici, mais il est important de comprendre que les médicaments ne sont jamais sécuritaires. Les vestes de flottaison sont toujours utiles à bord d'un bateau puisqu'elles peuvent sauver la vie. Elles ne tuent pas. Les médicaments ne sont pas comme cela. La consommation d'une statine peut réduire le risque de mourir d'une maladie cardiaque, mais aussi accroître le risque de périr de quelques autres causes. Pas beaucoup de médicaments mais une statine, la cerivastatine (Baycol), a été retirée du marché après que des patients furent décédés de lésions musculaires et d'insuffisance rénale.

Tout le monde doit tenir compte du pour et du contre lors de la consommation d'un médicament et son médecin n'est pas nécessairement la meilleure personne à interroger, parce la plupart des médecins se sont fait laver le cerveau et plusieurs ont été corrompus par l'industrie pharmaceutique. Quand on ne meurt pas d'une maladie cardiaque, on finit certainement par mourir d'autre chose. Un homme de 65 ans qui ne fume pas et dont la pression systolique est de 140 mm Hg et un cholestérol de 5mmol/L peut s'attendre à vivre trois mois de plus s'il consomme une statine pour le reste de ses jours[112]. Ce n'est pas beaucoup surtout quand ce bonus arrive au moment où le patient est dément et incontinent dans une pension

médicalisée et aurait plutôt souhaité avoir un médicament qui abrège toute cette misère. Il faudrait aussi demander aux patients ce que sont leurs expériences. Une enquête menée auprès de plus de 10 000 personnes a trouvé que les effets musculaires étaient mentionnés par 60 % des anciens consommateurs et par 25 % de ceux qui prenaient le médicament[110].

D'autres médicaments agissant sur les lipides sont aussi intéressants. On attendait un avantage de l'augmentation des lipoprotéines à haute densité avec un médicament qui faisait cela mais cela n'avait aucun effet sur la progression de l'athérosclérose coronarienne dans les études comptant environ 1000 patients[107]. Le nom chimique de ce médicament est le torcetrapib. Peut-on le prononcer et s'en rappeler ? Un motif expliquant que les noms chimiques inventés par les compagnies pharmaceutiques sont si fantaisistes est que les médecins se trouvent contraints d'utiliser le nom commercial et moins à même de prescrire un générique moins coûteux quand le brevet du médicament vient à échéance. Par chance, la compagnie a fait une grande étude comptant 15 000 patients et comme elle a montré que le médicament tuait les gens, le manufacturier a cessé de le mettre au point.

Un autre médicament modifiant les lipides, l'exetimibe, a été autorisé par la FDA en 2002 parce qu'il avait réduit le cholestérol à basse densité du sang de 15 %[107]. En 2007, les ventes de ce médicament ont atteint $5 milliards aux États-Unis, bien que personne ne sache si ce médicament est avantageux ou nuisible.

Les avertissements sont de fausses solutions

Il est impossible pour les cliniciens de savoir ce qu'ils devraient savoir à propos des médicaments pour les prescrire en toute sécurité et il n'est donc pas surprenant que les médecins puissent faire bien des erreurs médicales. Le problème fondamental est que les régulateurs prennent les médicaments un à un et se fichent de ce que les médecins ne peuvent pas bien connaître tous les avertissements concernant les médicaments qu'ils prescrivent. Ce qui compte pour les régulateurs c'est : ce n'est pas notre faute. On vous a prévenus n'est-ce pas ?

Tout médecin sait que l'anticoagulant warfarin peut interagir

dangereusement avec d'autres médicaments et certains aliments, mais les médecins ne peuvent même pas utiliser ce médicament en sécurité. Dans une étude, 65 % des patients recevaient au moins un autre médicament capable d'augmenter le risque de saigner avec le warfarin, et dans une autre étude, environ le tiers des patients recevaient de tels médicaments[13].

Le cisapride (Propulsid de Johnson & Johnson) était censé promouvoir la vidange gastrique, mais il n'est plus sur le marché parce qu'il cause des arythmies cardiaques qui tuent les gens. En 1998, la FDA a alerté à propos des contre-indications pour ce médicament avec des additions à l'étiquette en encadré noir et les praticiens ont été avertis au moyen d'une lettre expédiée par le manufacturier. Ces avertissements n'eurent pratiquement pas d'effets[114]. Au cours de l'année précédant l'action régulatoire, l'utilisation du cisapride était contre-indiquée pour 26%, 30% et 60% des utilisateurs dans trois sites d'étude et pendant l'année suivant l'action régulatoire, l'utilisation était contre-indiquée chez 24 %, 28 % et 58 % des utilisateurs. Johnson & Johnson a vendu le médicament pour plus d'un milliard de dollars chaque année, bien qu'il n'aurait jamais dû être approuvé. Quand la FDA convoqua une réunion publique en 2000, un cadre de la compagnie reconnut qu'on n'avait pas pu montrer que le médicament est efficace[85]. Une fois encore, l'insuffisance régulatrice allait résulter en tragédies pour des gens bien réels[115]:

> Vanessa était une fille bien portante. Elle ne buvait pas, ne fumait pas, ni ne prenait des médicaments – avec une exception : au cours de la dernière année, elle avait pris périodiquement du cisapride, un médicament pour traiter les régurgitations acides, mis en marché sous le nom de Prepulsid. Son médecin, qui lui avait diagnostiqué une forme légère de boulimie, l'avait prescrit après quelle se soit plaint de régurgitations et de ballonnements après les repas. Ni leur médecin ni le pharmacien n'ont mentionné les risques. Le 19 mars 2000, son père a vu sa fille de 15 ans choir sur le plancher à domicile. « On l'a amenée rapidement à l'hôpital où elle décéda le jour suivant. La cause du décès : arrêt cardiaque. Cinq mois plus tard, le médicament fut retiré du marché mais il

était trop tard pour Vanessa.

À cause de la perte de sa fille, son père se lança en politique et fut élu au Parlement du Canada parce qu'il souhaitait changer la régulation des médicaments. Il était pétri d'incrédulité que les médicaments ordonnancés ne soient pas plus rigoureusement réglementés que les autres menaces pour la sécurité publique : « Le ministre des transports ne négocie pas avec les camionneurs pour retirer les véhicules dangereux de la voie publique », dit-il. En vertu de la loi, les médecins doivent signaler ceux dont la conduite est inacceptable et on les paie pour ce faire. Autoriser d'une manière accélérée l'accès au marché des médicaments est comme ordonner aux aiguilleurs du ciel de faire atterrir les avions plus rapidement. Onze ans après l'enquête sur le décès de sa fille, aucune de ses principales recommandations de réforme n'avait été mise en place.

On a accès à des milliers de médicaments et je me demande pourquoi personne n'a jamais évalué si la disponibilité d'autant de médicaments fait plus de tort que de bien. Je suis certain que c'est bien le cas. Sinon, les médicaments ne seraient pas la troisième principale cause de mortalité.

Les médecins ne peuvent pas connaître tous les dangers mais les patients le peuvent. Ils peuvent lire les encarts des emballages attentivement et cesser de consommer le médicament s'ils pensent qu'il est trop dangereux pour eux. J'espère aussi que le présent livre contribuera à soulever l'indignation de tant de citoyens qu'ils protesteront et manifesteront tant qu'il le faudra pour contraindre les politiciens à instaurer les réformes qui sont nécessaires.

On en sait bien peu au sujet de la polypharmacie

La plupart des patients sont en traitement avec plusieurs médicaments, particulièrement, les plus âgés. Une étude suédoise de 762 personnes vivant dans des maisons de retraite a trouvé que 67 % s'étaient fait prescrire 10 médicaments et plus[116]. Un tiers était traité avec trois médicaments psychoactifs ou plus ; près de la moitié recevait des antidépresseurs ou des tranquillisants ; enfin des médicaments anticholinergiques (par exemple pour incontinence urinaire) étaient utilisés pour le cinquième. Tous ces médicaments sont capables de détraquer la fonction cognitive, de provoquer de la

confusion et des chutes, ce qui entraîne une mortalité élevée chez les aînés. Les symptômes sont souvent mal interprétés par les patients et les gens qui s'en occupent passent pour des signes du vieillissement ou d'une maladie imminente, par exemple la démence ou la maladie de Parkinson. Or, quand les médecins arrêtent les médicaments, plusieurs patients rajeunissent de plusieurs années, laissent tomber la marchette qu'on leur avait donnée parce qu'ils ne pouvaient plus maintenir leur équilibre et deviennent à nouveau actifs. Une étude américaine a trouvé que près de 18 % des patients de Medicare consommaient des médicaments qui n'étaient pas sécuritaires pour les gens âgés[85].

Comme pour les régulateurs, les médecins voient un problème à la fois et commencent habituellement un traitement médicamenteux chaque fois. Ils oublient souvent d'arrêter un médicament quand il n'est plus requis. Ma plus importante contribution à la médecine interne a été d'arrêter les médicaments chez les patients nouvellement admis, pour m'apercevoir que, très souvent, les patients revenaient intoxiqués avec les mêmes médicaments que leur médecin leur avait prescrits, à leur prochaine admission à l'hôpital. C'est certainement un long combat à contre-courant.

Bien qu'on ne sache que peu de choses sur ce qui arrive quand les patients prennent plusieurs médicaments, on en sait assez pour agir. Chaque médicament peut affecter plusieurs fonctions du corps en plus de celle qui est visée et l'ensemble des médicaments peuvent interagir de manières imprévisibles. On sait aussi que les aînés sont souvent sur-traités, avec des conséquences nuisibles. Une étude randomisée a montré que la réduction des médicaments abaissait tant la mortalité que l'admission à l'hôpital et une étude subséquente chez 70 patients dont le nombre des médicaments avait été réduit de 7,7 à 4,4 par patient a montré que 88 % avaient connu une amélioration globale de leur santé et la plupart ont eu une amélioration de leurs fonctions cognitives[117]. Voici une histoire typique à part le fait que peu d'aînés sont aussi chanceux[118]:

> À l'âge de 88 ans, mon père fut admis à l'hôpital pour étourdissements, lesquels étaient apparus après qu'on eut augmenté la dose de ses médicaments. À l'hôpital, on lui donna plus de médicaments ce qui le rendit confus, effrayé et inco-

hérent. C'est alors que son médecin le transféra dans une maison de retraite, où il était sale, il pleurnichait et demandait aux gens de lui tenir la main. Il était identifié comme NPR (ne pas ressusciter) – et encore plus médicamenté.

J'ai persuadé le médecin de la maison de retraite d'interrompre toute médication et j'ai engagé une infirmière privée pour donner à mon père, une diète organique – riche en fruits, légumes, grains, fèves, noix et graines. En trois jours mon père récupéra si miraculeusement, que les infirmières du département ne le reconnaissaient plus. Quand j'appelai pour lui parler, mon père était redevenu lui-même et il me dit qu'il s'embêtait et espérait jouer aux cartes. Mon père fut congédié le jour suivant et mourut plusieurs années plus tard, dans la paix de son domicile.

Voici une autre histoire, celle d'une femme qui avait 88 ans elle aussi. Elle fut admise à l'hôpital après un épisode de diarrhée et d'étourdissements[119]. Sa famille a été rapidement frappée par la rapide détérioration de sa santé et l'apparition de nouveaux symptômes étranges, comprenant des idées délirantes et l'impossibilité de la réveiller. On s'aperçut quelle prenait plusieurs nouveaux médicaments dont un analgésique et un antidépresseur, alors qu'elle n'était pas déprimée mais pleurant avec raison la perte de sa vie antérieure, puisqu'elle se trouvait coincée dans une chambre d'hôpital. Au même moment, un psychiatre diagnostiqua la maladie d'Alzheimer et suggéra quelle prenne du donezepil (Aricept). Sa bru refusa cela et lui enleva plusieurs médicaments, ce qui eut un effet spectaculaire. Elle redevint elle-même à nouveau. Cette expérience transforma la bru en militante pour les patients : « Je regardais tous les autres pensionnaires dans les établissements de soins de longue durée, où les membres de la famille ne connaissaient pas les problèmes ou ne souhaitaient pas faire de vagues et je me dis : « Qui prendra la défense de ces gens ? »

La médecine moderne ne fonctionne pas bien pour les personnes âgées. Tout clinicien a vu l'octogénaire médicalisé et obsédé par l'arthrite, la maladie d'Alzheimer et les niveaux de son cholestérol sanguin. Comparons ce patient avec quelqu'un d'autre dont la condition physique est semblable qui reconnaît que ses genoux

sont en piteux état et qui a du mal à se souvenir de certaines choses. Lequel des deux patients est le mieux portant[120] ?

11. L'ACCÈS PUBLIC AUX DONNÉES DES AGENCES DU MÉDICAMENT

> *Si les compagnies voulaient publier les études avec des résultats négatifs, elles le pourraient, mais les compagnies n'aiment pas publier des études négatives. Il est amusant que tant de gens se prononcent sur les données − scientifiques et médecins − sans jamais voir ces données.*
>
> Russel Katz, directeur de la division de neuropharmacologie de la FDA[1]

Quand le succès commercial dépend de la rétention de données qui sont importantes pour la prescription rationnelle et sécuritaire des médicaments, quelque chose dans nos priorités en matière de services de santé cloche fondamentalement. Il est d'une importance vitale pour la santé publique que les médecins et la population puissent avoir accès à toutes les données produites dans toutes les études menées avec des patients et des volontaires bien portants et non pas seulement à des échantillons déformés, comme c'est le cas présentement.

Un bon point de départ pour l'accès complet est constitué des données que les compagnies pharmaceutiques ont remises aux agences du médicament. Le statisticien en chef Hans Melander et ses collègues de l'Agence suédoise du médicament ont eu pareil accès et ont montré en 2003 que les rapports publiés sur les ISRS étaient sérieusement fautifs par comparaison avec les rapports soumis avec les demandes d'autorisation[2]. Dans toutes les 42 études soumises à l'agence sauf une, les compagnies avaient effectué une analyse intention de traitement et une analyse telle que prescrite par le protocole (dans laquelle les patients qui abandonnent l'étude ne sont pas pris en compte). En revanche, dans seulement deux des publications présentait-on les deux analyses alors que dans toutes

les autres, seule l'analyse plus favorable du protocole était présentée. Cela entraîna un gros malentendu en ce qui concerne l'efficacité des médicaments (Illustration ll.l)[3]. En outre, des études distinctes étaient parfois publiées comme si elles étaient la même étude, les références croisées aux multiples publications d'une même étude manquaient, et parfois, il n'y avait pas de noms d'auteurs qui soient communs aux multiples publications d'une même étude.

Une autre étude sur des antidépresseurs de 2008 a confirmé que les données publiées étaient sérieusement défectueuses en comparaison avec les données fournies à la FDA[4]. L'effet présenté dans les études publiées était de 32% plus élevé que dans toutes les études en possession de la FDA et plus de deux fois plus élevé que dans les études non publiées. En outre, on moussait les résultats. Six études jugées discutables par la FDA étaient positives quand on les publia et quand 8 de 24 études négatives furent publiées, 5 étaient positives. Une autre analyse de 164 études comprises dans 33 nouvelles demandes d'autorisation pour des médicaments a trouvé elle aussi que ce qui était publié ne reflétait pas ce qu'on avait soumis à la FDA[5].

Les régulateurs du médicament ont utilisé des arguments absurdes pour interdire aux chercheurs l'accès aux études non publiées et aux données ; ils ont été jusqu'à tenir les suicides survenant pendant la consommation d'un médicament censé *prévenir* le suicide pour un secret commercial[6].

Les arguments de l'industrie pharmaceutique ont été tout aussi absurdes et exploiteurs de la bonne foi des patients. La proposition d'enregistrer toutes les études de sorte qu'on puisse avoir une idée des études non publiées a été rejetée en 2000 par les représentants de l'industrie pharmaceutique pour le motif que l'existence même d'une étude est un secret commercial[7] ! Drummond Rennie, rédacteur en chef adjoint du *JAMA*, s'est demandé pourquoi la FDA avait été complètement absente du débat sur l'enregistrement des études et pourquoi elle ne corrigeait pas les résultats des périodiques quand ils étaient en contradiction avec ce que la FDA savait être la vérité sous prétexte qu'elle n'avait pas le mandat d'informer le public. Faux. La FDA est censée faire précisément cela: protéger la santé de la population.

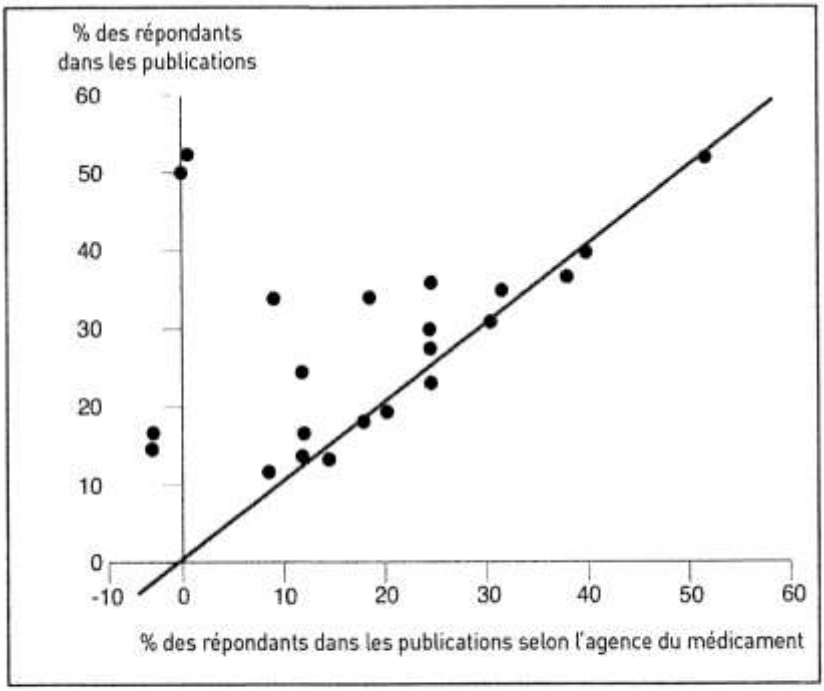


FIGURE 11.1 Différences des proportions de répondants entre les ISRS et le placebo, telles que présentées dans les rapports d'étude présentés à l'Agence suédoise du médicament et dans les publications tirées des mêmes études. Les point situés au-dessus de la ligne indiquent une surestimation de l'effet dans les publications.

Iain Chalmers, fondateur de la Collaboration Cochrane, tient la déclaration incomplète des résultats de recherche pour une forme aussi sérieuse d'inconduite scientifique que la fabrication de données[8]. Je partage son avis. En vérité, les conséquences sur les patients sont bien plus néfastes puisque c'est très répandu. En moyenne, il n'y a que la moitié des études qui sont publiées[9], mais cela peut être bien pire. Une révision des troubles digestifs provoqués par cinq vieux AINS a relevé 15 études contrôlées avec un placebo publiées et 11 études non publiées sur le site Internet de la FDA[10]. Une seule étude avait été publiée et soumise par les compagnies à la FDA, mais les auteurs de l'article publié étaient complètement différents des chercheurs mentionnés dans le rapport à la FDA.

Ne convient-il pas de se demander pourquoi toute inconduite scientifique peut s'épanouir partout dans le monde de la santé ? Si les chercheurs d'une étude décident de détruire la moitié de leurs résultats parce qu'ils ne sont pas à la hauteur de ce qu'ils souhaitaient et de publier le reste, on appellera cela de l'inconduite scientifique. Mais quand des études entières disparaissent, on accepte cela comme faisant partie de la vie, même si cela est grossièrement contraire à l'éthique au regard de nos patients[7,11]. La publication de résultats choisis constitue de l'inconduite scientifique[12], ce que reconnaît l'Association danoise de l'industrie pharmaceutique[13]. Mais nos institutions nous ont trahis. Pas une seule organisation n'a utilisé ses pouvoirs pour s'avancer et annoncer qu'il fallait que cela cesse, sauf une : la Faculté britannique de la médecine pharmaceutique, un petit organisme comptant environ 1400 membres[11].

Notre percée à l'agence européenne du médicament (ema) en 2010

En 2007, le doctorant Anders Jorgensen et moi-même avons décidé que le secret des agences du médicament était tellement insupportable que nous ferions tout pour pouvoir avoir accès aux études non publiées aux mains de l'EMA. En cas d'échec, ce que nous anticipions, nous publierions nos expériences, particulièrement les arguments des régulateurs pour montrer au monde à quel point le secret est profondément contraire à l'éthique et nous continuerions le combat à partir de là, jusqu'à ce que nous ayons réussi[14].

Nous avons choisi les médicaments contre l'obésité pour faire notre démonstration parce qu'ils sont tellement dangereux que la plupart d'entre eux ont été retirés du marché après avoir provoqué des effets horribles. Nous avons demandé à l'EMA l'accès aux rapports d'études cliniques et aux protocoles correspondants pour le rimonabant et l'orlistat qui avaient été soumis à l'agence.

Nous avons esquissé les plans de notre recherche et expliqué qu'il était essentiel que les documents soient mis à la disposition des chercheurs indépendants en raison de l'élargissement probable de l'utilisation de ces médicaments, de l'effet relativement modeste sur l'embonpoint dans les rapports publiés et des inquiétudes sérieuses exprimées relativement à leur sécurité. En fait, le rimonabant avait

été retiré du marché européen au milieu du processus au cours duquel des études indépendantes avaient trouvé que des effets défavorables, comprenant la dépression et une augmentation du risque de suicide étaient plus graves et fréquents, que ne l'avait montré le manufacturier, Sanofi-Aventis, dans ses études cliniques[15].

Nous avons argumenté que le secret n'était pas dans le meilleur intérêt des patients parce que les reportages partiaux des études de médicaments étaient communs et avons aussi noté que nous n'avions trouvé aucune information susceptible de compromettre des intérêts commerciaux dans 44 protocoles d'études lancées par l'industrie que nous avions déjà révisés. Bien que l'objectif premier de l'EMA soit de protéger la population, l'EMA répondit, sans commenter aucun de nos arguments, que les documents ne pouvaient pas être communiqués parce que cela compromettrait des intérêts commerciaux.

Nous avons fait appel auprès du directeur exécutif de l'EMA, Thomas Lönngren, et lui avons demandé de nous expliquer pourquoi l'agence considérait que les intérêts commerciaux de l'industrie pharmaceutique devraient prévaloir sur le bien-être des patients. Nous avons argumenté, à l'aide d'exemples convaincants tirés de la vie courante, qu'une conséquence vraisemblable de la position de l'EMA serait que des patients mourraient en vain ou seraient traités avec des médicaments médiocres et potentiellement nuisibles parce que leurs médecins ne connaissaient pas leurs vrais avantages ni leurs effets nocifs.

Lönngren nous envoya une lettre copiée collée du même type que la première, ignorant notre demande de clarification, et il nous dit que nous pouvions présenter une plainte à l'ombudsman européen, P. Nikiforos Diamandouros, ce que nous avons fait[14].

Il fallut trois années pour que notre cas soit résolu. Nous l'avons décrit dans le BMJ[14] et avons affiché les 27 documents qui avaient circulé entre l'ombudsman, l'EMA et nous ainsi qu'un rapport détaillé de notre cas sur notre site Internet (www. cochrane .dk/research/E MA).

Pour éviter de dévoiler des documents, l'EMA eut recours à quatre arguments principaux: la protection d'intérêts commerciaux, l'absence d'intérêt public primordial, la surcharge administrative

impliquée, et l'invalidité des données qu'on nous aurait fournies après que l'EMA les eût censurées[14]. Je suis persuadé que Lônngren estimait que le blindage qu'il avait élaboré était impénétrable, mais il n'avait pas tenu compte de l'ombudsman qui a rejeté tous ses arguments. Il déclara qu'il se pourrait que des intérêts commerciaux soient en jeu mais encore fallait-il que le risque de compromettre un intérêt commercial soit raisonnablement prévisible et non purement hypothétique. Il ne pouvait pas voir en quoi l'accès aux rapports compromettrait spécifiquement et actuellement des intérêts commerciaux. Ayant inspecté les documents et les protocoles au bureau de l'EMA à Londres, il en vint à la conclusion que les documents ne contenaient pas d'information commerciale confidentielle[14].

L'ombudsman indiqua que nous avions établi le caractère primordial de l'intérêt public tout en notant que cette question exigerait une réponse seulement si la divulgation des documents compromettait des intérêts commerciaux. Il demanda à l'EMA de justifier sa position stipulant qu'il n'y a pas d'intérêt public primordial, mais Lônngren évita de répondre en disant que nous n'avions pas donné de preuves établissant la présence d'un tel intérêt. Nous l'avions pourtant fait et, en outre, cet argument n'est pas pertinent. Un accusé à qui l'on demande son alibi pour le jour du crime ne se tire pas d'affaire en demandant l'alibi de quelqu'un d'autre[14].

En ce qui concerne la surcharge administrative et l'inutilité des documents une fois que l'EMA les aurait censurés, l'ombudsman signala que les documents n'identifiaient pas les patients par leur nom mais par leur numéro d'identification et du centre d'étude, et il en vint à la conclusion que les seules données personnelles identifiaient les auteurs et les principaux chercheurs et que la censure de ces informations serait facile et rapide (quand nous avons reçu les documents, il n'y avait rien de censuré).

Compte tenu du fait que l'EMA a continué de résister totalement à nos arguments et à ceux de l'ombudsman − d'une manière très arrogante et effrontée − l'ombudsman joua sa dernière carte, trois années après notre requête. Il accusa l'EMA de mauvaise administration dans un communiqué de presse. Ce qui eut l'effet d'inciter l'agence à renverser complètement sa position. Elle donnait maintenant l'impression quelle avait favorisé la divulgation

depuis le début, qu elle était d'accord avec le raisonnement de l'ombudsman et stipula que les mêmes principes vaudraient pour toutes les prochaines demandes d'accès à l'information. C'est de cette manière que fonctionnent les compagnies pharmaceutiques. Elles combattent énergiquement contre l'ouverture, mais quand il n'y a pas moyen de faire autrement, elles prétendent lui avoir toujours été favorables. Elles vont habituellement plus loin, donnant l'impression que l'idée leur appartient depuis le début.

Il est manifeste qu'il n'est pas possible de protéger les profits des compagnies pharmaceutiques ainsi que la vie et le bien-être des patients en même temps. Il faut choisir et notre cas montre sans l'ombre d'un doute que l'EMA a pris le parti de l'industrie et placé les profits au-dessus des patients. En outre, sa position n'était même pas consistante comme nous l'avons souligné dans nos lettres. Elle a interdit l'accès des études de patients adultes tout en donnant accès aux données d'études pédiatriques (ce qu elle devait faire en raison de la législation de l'UE).

Je pensais que c'était un facteur aggravant, que nous avons aussi mentionné dans nos lettres, que l'EMA avait aidé l'industrie pharmaceutique à s'en tirer avec une infraction à la Déclaration d'Helsinki stipulant que les chercheurs avaient le devoir de rendre disponibles au public les résultats de leurs recherches sur les humains[16]. Nous avons aussi soulevé qu'en contrevenant à ces droits humains universels, l'EMA s'était rendue complice de l'exploitation des patients pour des gains commerciaux, parce que les patients sont utilisés comme moyens d'atteindre une fin et se trouvent traités d'une manière sous-optimale, deux attitudes inacceptables.

De plus, nous avons attiré l'attention sur un énoncé de la déclaration stipulant que : « La recherche médicale mettant à contribution des participants humains doit être fondée sur une connaissance approfondie de la documentation scientifique » et argumenté que quand le fondement de la connaissance est incomplet, les patients peuvent en souffrir et ne peuvent pas donner un consentement éclairé[17]. En étant ainsi cachottière, l'EMA signifiait être d'accord avec la recherche sans éthique pour l'avenir. Ce qui est pire que tout, c'est que cela ne dérangeait pas l'EMA d'avoir contribué à la situation malheureuse dans laquelle les médecins et les patients se

trouvaient incapables de choisir les traitements offrant le meilleur équilibre entre les avantages, les effets nocifs et le coût, puisqu'on leur interdisait l'accès à la preuve. Cela ne dérangeait pas non plus que des dizaines de milliers de décès inutiles auraient pu être évités chaque année, si le public avait eu accès aux informations non publiées[17,24].

Notre cas devint une percée majeure pour la santé publique. En novembre 2010, l'EMA déclara quelle élargirait l'accès public aux documents, y compris les rapports d'études et les protocoles[25]. Mais il n'aurait pas dû être aussi difficile d'y arriver, compte tenu des principes fondamentaux sur lesquels l'Union européenne est fondée[26]:

> Tout citoyen de l'Union, et toute personne naturelle ou légale résidant ou ayant un bureau enregistré dans l'un des états membres, a le droit d'accès aux documents des institutions, assujetties aux principes, conditions et limites définis dans ce Règlement.
>
> L'ouverture rend les citoyens capables de participer plus étroitement à la prise de décision et assure que l'administration jouisse d'une plus grande légitimité et soit plus efficace et plus responsable envers le citoyen dans un système démocratique. L'ouverture contribue au renforcement des principes de la démocratie et au respect des droits fondamentaux tels qu'énoncés dans l'article 6 du Traité de l'UE et dans la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne.

Lönngren s'est assuré que mon étudiant au doctorat soit incapable de faire le travail que nous avions planifié. Après ses efforts pour protéger les intérêts commerciaux de l'industrie, il quitta l'EMA, également d'une manière effrontée. Bien que l'EMA ait averti Lönngren qu'il ne devrait pas fournir à des compagnies pharmaceutiques des conseils liés à des produits ou occuper des positions de gestion, d'exécution ou de consultation dans l'industrie pendant une période de deux années, il devint directeur d'une nouvelle compagnie, Pharma Executive Consulting Ltd, en novembre 2010, pendant qu'il était encore au service de l'EMA[27] !

Un an plus tard, l'EMA organisa un atelier à ses quartiers généraux, atelier qui entrera dans l'histoire[28]. Son nouveau directeur, Guido Rasi commença par annoncer ce qui suit : « Nous ne sommes pas ici pour décider *si* nous allons publier les données des études cliniques, mais bien pour déterminer *comment* nous allons le faire. ». Les représentants de l'industrie étaient assommés. Leurs arguments usuels pour justifier le secret ont été mis en pièces pendant les discussions. Le directeur de l'agence du médicament du Royaume-Uni, Kent Woods fit figure de relique quand il tenta d'argumenter qu'il n'y avait pas vraiment un besoin pour la nouvelle politique d'ouverture et de transparence de l'EMA. Jamais auparavant avais-je vu la puissante industrie pharmaceutique connaître une défaite si complète dans une bataille publique qu'en cet après-midi. Il existe un enregistrement vidéo en deux parties de cette séance, qui se trouve sur le site Internet de l'EMA et qui vaut la peine d'être regardé même s'il dure trois heures trente au total[28].

Il y avait eu un autre cas avant le nôtre. Liam Grant, le père d'un enfant qui s'était suicidé alors qu'il consommait un médicament contre l'acné, l'isotretinoin (Roaccutane de Roche) avait tenté de trouver quels effets nocifs la compagnie avait signalés aux autorités avant l'autorisation de mise en marché. L'EMA a donné accès aux effets nocifs rapportés en 2010. En 2002, des journalistes danois avaient aussi tenté d'avoir accès aux effets secondaires nuisibles du Roaccutane, dans le soi-disant *Rapport périodique de mise à jour en sécurité* (PSUR) de l'Agence danoise du médicament. L'Agence était prête à donner l'accès, mais Roche l'en empêcha en argumentant que cela susciterait un risque considérable de pertes pour la compagnie. Roche menaça même de poursuivre en justice l'État du Danemark si la divulgation nuisait aux intérêts commerciaux de la compagnie[29,30]. Poursuivre un État parce moins de patients consomment un médicament une fois qu'ils ont appris qu'il pourrait les tuer ? De quelle absurdité les soins de santé sont-ils incapables ? C'est la manière de procéder des gangsters : « Si vous faites quoi que ce soit qui nuise à nos ventes d'héroïne, garde à vous ! » La comparaison n'est pas outrancière puisque Roche a construit sa fortune avec les profits colossaux quelle a tirés de ses ventes illégales d'héroïne et de morphine (voirie chapitre 3). Le fait que Roche prétende que le signalement des effets nocifs par les patients

ou leurs parents est son unique propriété atteste d'un mépris si révoltant des patients et de la vie humaine, particulièrement dans ce cas où le médicament avait été associé à la dépression profonde et au suicide, que je me trouve sans voix.

L'accès aux données dans les autres agences du médicament

En 2010, nous avons pris contact avec le statisticien en chef, de l'Agence suédoise du médicament, Hans Melander, et demandé d'avoir accès aux études contrôlées par placebo et leurs protocoles, pour trois ISRS (citalopram, escitalopram et venlafaxine) soumis à l'Agence.

Nous pouvions avoir tout ce que nous voulions, mais il y avait un problème de taille. Les rapports avaient été entreposés dans une grotte montagneuse, quelque part en Suède, où ils occupaient 70 mètres d'espace. Il en coûterait environ 50 000 euros pour récupérer tout ce matériel et le ramener à l'Agence à Uppsala, mais l'agence offrait d'assumer ces coûts. Nous pourrions alors travailler avec ces documents à l'Agence ou bien les faire copier à un coût de 0,13 euros la page, ou bien les copier nous-mêmes sans frais et les rapporter au Danemark. J'ai estimé que 70 mètres de cartables contenaient environ 500 000 pages, ou autour de 70 000 euros pour faire une copie des documents. Pour pouvoir travailler, il fallait ensuite numériser le matériel en recourant à un logiciel particulier capable de manipuler des tableaux et de les convertir en textes qu'on peut analyser.

Je demandai à Melander de retenir le carrosse et d'attendre pendant que nous complétions une étude pilote sur la duloxétine. Pendant un peu plus d'une année, nous avions reçu des documents de l'EMA, aussi à propos d'ISRS et ils continuaient de nous parvenir. Ces documents étaient des dossiers en format pdf que nous avions convertis en textes analysables à l'ordinateur et il fallut plus d'une année à deux de nos chercheurs pour extraire les données dont nous avions besoin.

L'agence hollandaise du médicament fut, elle aussi, très ouverte, mais on censura les effets nuisibles avant de nous envoyer les dossiers, ce qu'un jugement de cour leur imposait l'obligation de

faire, de sorte que leur matériel n'était pas très utile.

En 1993, un projet de loi présenté au Parlement britannique aurait procuré un plus grand accès à l'information réglementaire à propos de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, mais il a été immédiatement torpillé par l'industrie aidée de ses copains dans le gouvernement, la même année que le gouvernement a publié son livre blanc sur le gouvernement ouvert[31].

Prendre contact avec le régulateur du Royaume-Uni pour avoir des données sur le fluoxétine, données que n'avait pas l'EMA ressemblait à prendre contact avec le *MI 5*. La réponse que nous avons reçue était anonyme et l'on nous a dit que l'agence avait détruit les dossiers ! L'Agence de régulation des médicaments et des fournitures en santé (MHRA) détruit ses dossiers après 15 ans « à moins qu'il existe un besoin juridique, régulatoire ou d'affaires pour les garder, ou qu'ils soient tenus pour leur intérêt historique[32] ». Aucun intérêt juridique ni historique pour des études non publiées de médicaments qui sont toujours sur le marché ? L'ironie peut-elle être plus profonde ?

Il y avait aussi des obstacles bureaucratiques : « Chaque document individuel doit faire l'objet d'une demande séparée et sera révisé puis évalué en termes de la pertinence de sa divulgation. » Nous avions limité notre requête à bien peu de choses, que l'agence nous avait dit posséder, mais on nous a ensuite indiqué que « les autorités publiques n'ont pas à répondre à des requêtes quelles estiment constituer une utilisation abusive de leurs ressources. Le temps requis pour compléter une requête d'accès à l'information (FOI) ne devrait pas prendre plus de 24 heures sinon elle est jugée abusive de l'utilisation des ressources. Votre requête est de cette catégorie. »

Je ne me laissai pas décourager et j'écrivis que les membres de la Commission européenne et le Parlement avaient été renversés quand je leur ai dit que la MHRA détruisait ses dossiers après 15 ans. Je suggérai que, compte tenu du fait que le Royaume-Uni était l'État membre de référence pour le fluoxétine et que le seul titulaire d'une autorisation de mise en marché, Eli Lilly, avait les dossiers, l'agence pourrait demander à Lilly qu'elle soumette ses dossiers à l'agence, puisque les compagnies avaient l'obligation légale de les

conserver. Pour finir, je notai que sur la foi de nos collaborations avec d'autres agences du médicament, ce que nous avions demandé ne pouvait exiger 24 heures de travail et je rappelai à la MHRA les principes élémentaires concernant l'accès des citoyens aux documents de l'UE et que le Royaume-Uni était en fait un Etat membre de l'Union européenne.

De nouveaux obstacles apparurent: « À partir de mon évaluation préliminaire de votre requête, je ne serai pas capable d'y répondre en dedans des 20 jours spécifiés dans la loi. C'est mon opinion initiale que la section 43 (intérêts commerciaux) de la loi pourrait s'appliquer pour au moins une partie de l'information que vous demandez. »

Diantre ! Ce message parut une année après le communiqué de presse de l'ombudsman accusant l'EMA de mauvaise administration et disant qu'il n'y avait pas d'intérêt commercial à protéger ! Dans une autre lettre, la MHRA dit qu elle avait consulté Lilly qui avait refusé qu'on nous communique les documents parce que leur divulgation nuirait à la compagnie. Comment pouvaient-ils le savoir ? Tentaient-ils de cacher quelque chose ? Probablement ! (voir les chapitres 17 et 18).

J'ai changé de tactique et demandai à la MHRA si elle avait songé à ce que son attitude pourrait signifier pour son image. Et je déplorai que la MHRA n'ait pas encore compris qu'il lui fallait mettre à jour ses politiques et procédures pour les mettre au niveau de la nouvelle ouverture de l'EMA.

Cela a fonctionné. Après trois autres mois, et sept mois après notre demande initiale, la MHRA nous a informés qu'on nous envoyait les documents. Mais la MHRA restait toujours le caniche en laisse de la grande industrie pharmaceutique :

> N'oubliez pas que le volume d'information que vous avez demandé est gros et qu'il a fallu du temps pour le censurer et prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise en marché pour qu'il soit pleinement informé que nous avions l'intention de vous divulguer les documents.

Une bonne chose était qu'au contraire de dossiers envoyés par l'Agence hollandaise, les effets défavorables n'avaient pas été

censurés. Seuls les noms, signatures, adresses, CV des chercheurs, l'information des comités d'éthique et les formulaires de consentement avaient été censurés. Pourquoi n'avions-nous pas le droit de voir les documents concernant l'éthique ? Lilly redoutait-elle qu'on puisse trouver que certaines de ses études n'étaient pas conformes avec l'éthique ? Nous savons déjà que les formulaires de consentement mentent régulièrement aux patients puisqu'on leur dit qu'ils contribuent à l'avancement de la science alors que plusieurs résultats sont tablettés[11]. Il est insensé de détruire cette information puisqu'il ne s'agit pas d'information commercialement confidentielle mais cela illustre à quel point peuvent être arbitraires les décisions liées à la régulation.

La FDA n'est pas accueillante[11]. Les demandes de données doivent être très spécifiques ce qui n'est pas facile quand on ne sait pas ce qui est disponible. Et les recherches sur son site Internet pour trouver de l'information peuvent donner des centaines de documents qui ne sont pas clairement nommés, ni indexés, sans page titre et qui n'existent qu'en version d'images numérisées qu'on ne peut étudier à l'ordinateur. Il arrive que les documents ne disent pas de quoi ils traitent avant qu'on ne soit parvenu à la page 19[11]. Il en résulte que plusieurs se découragent comme nous l'avons fait quand nous avons essayé. En outre, des données manquent ou sont arbitrairement effacées, par exemple seulement 16 d'au moins 27 études sur le celecoxib (Celebrex) ont été incluses dans les rapports de la FDA, requis par des chercheurs selon la loi sur la liberté de l'information[33]. Des chercheurs indépendants qui avaient eu accès aux données de la FDA ont néanmoins confirmé les effets cardiovasculaires nocifs du médicament[34].

Pour un autre inhibiteur des COX-2, le valdecoxib (Bextra de Searle) 28 pages consécutives avaient été détruites par la FDA avant qu'on ne les expédie à des chercheurs indépendants parce qu elles contenaient « des secrets commerciaux et/ou de l'information confidentielle non divulgables[33] ». Cela est complètement absurde puisque ces pages provenaient d'une révision statistique et une évaluation du valdecoxib. Il n'y a absolument pas de secrets commerciaux ni d'information confidentielle non divulgables dans pareils rapports.

Des pilules amaigrissantes mortelles

L'histoire des pilules amaigrissantes est terrible et confirme que les régulateurs de médicaments ne sont pas disposés à apprendre de l'histoire. Le phentermine a été approuvé aux États-Unis en 1959 et se trouve toujours sur le marché bien qu'il soit similaire à l'amphétamine tant sur le plan chimique que sur celui de ses effets. Dans les années 1960, un autre suppresseur de l'appétit doté d'effets amphétaminiques, l'aminoxaphène (Aminorex), était très populaire en Europe[35], mais il causait de l'hypertension pulmonaire et fut retiré du marché après sept ans pendant lesquels des centaines de patients étaient décédés dans des conditions horribles.

En 1973, le fenfluramine (Pondimin), encore un autre médicament analogue à l'amphétamine, fut introduit sur le marché des États-Unis. Il augmente le neurotransmetteur sérotonine, ce que font aussi les ISRS (voir le chapitre 17). Le médicament a été retiré en 1997 parce qu'il cause l'hypertension pulmonaire et une forme grave de sclérose des valves cardiaques qui tue aussi les gens. Le Pondimin aurait pu ne jamais se trouver sur le marché mais le scientifique de la FDA qui avait écrit une lettre rejetant l'approbation fut muté à un autre emploi. Cela entraîna une enquête du Congrès sur l'inconduite à la FDA qui conclut qu'un officier dirigeant de la FDA avait induit le Congrès en erreur. Cet officier quitta la FDA pour devenir « témoin expert » de compagnies pharmaceutiques. Cela va de soi. L'histoire se répète en régulation des médicaments.

Dans les années 1990, plusieurs articles scientifiques publiés en Europe décrivaient les effets nuisibles du Pondimin, mais Wyeth, le fabricant du médicament, n'a pas fait parvenir ces articles à la FDA[35]. Un motif manifeste pour lequel Wyeth n'attira pas l'attention sur les dangers du Pondimin était que la compagnie tentait d'obtenir l'autorisation pour un médicament tout aussi mortel, le dexfenfluramin (Redux), lequel était simplement l'énantiomère-d du fenfiuramin (lequel est constitué de deux énantiomères qui sont l'image en miroir l'un de l'autre). Un chercheur qui avait travaillé avec ce médicament alors qu'il était au service de Servier, intervint à titre personnel auprès de la FDA avec ses découvertes que le fenfluramine et le dexfenfluramine provoquaient

des lésions du cerveau chez le singe et le babouin, mais il fut immédiatement congédié et rien ne fut jamais fait pour protéger les patients.

Tout est possible en régulation des médicaments et le dexfenfluramine se retrouva sur le marché en Europe. Toutefois, son utilisation a été strictement limitée en 1995, après que des chercheurs français eurent montré que tant le Pondimin que le Redux augmentent le risque d'hypertension pulmonaire de dix fois. Ces découvertes ont été rejetées avec arrogance par la FDA et l'industrie se plaignit d'un officier de la FDA. Néanmoins, le comité consultatif de la FDA refusa le médicament pour des inquiétudes relatives à la sécurité. Wyeth protesta et l'on rappela le comité a une nouvelle réunion à peine deux mois plus tard, ce qui est très inhabituel. Le comité comprenait maintenant plus de partisans du Redux et le médicament a été approuvé de justesse en novembre 1995, par un vote de six à cinq[36]. Quand les nombres de cas d'hypertension pulmonaire se sont mis à augmenter rapidement, les médecins de la FDA ont tenté de persuader Wyeth/Interneuron d'ajouter une alerte de type encadré noir sur l'étiquette. Au lieu de le faire, ils ajoutèrent une mention disant que le Redux pouvait occasionner une perte des cheveux, problème qui avait été signalé plus rarement que l'hypertension pulmonaire[35] !

Cette histoire de crimes incroyables perpétrés contre les patients se continua tout simplement. Quatre mois après l'approbation du Redux, les résultats accablants provenant de France paraissaient dans le *New England Journal of Medicine* mais avec un éditorial louangeant le médicament en disant que le risque d'hypertension pulmonaire était petit et largement compensé par ses avantages. Il n'y avait aucun indice dans l'éditorial que ses deux auteurs étaient payés par l'industrie, ce qui déclencha la fureur des rédacteurs du périodique quand ils l'apprirent dans le Wall Street Journal L'avantage était une modeste perte de poids de 3 % tel que l'affirmait la compagnie, par exemple de 100 kg à 97 kg. Cependant, plusieurs patients avaient abandonné les études et l'ajustement statistique conventionnel pour tenir compte de cela est fautif. Les compagnies ont utilisé la dernière mesure enregistrée du poids et l'ont prolongée jusqu'à la fin de l'étude. Pourtant, une grande partie du poids que les gens perdent au début du traitement revient plus

tard et, ce qui est encore plus important, quand les gens ne peuvent pas tolérer un médicament, ils ne peuvent en tirer avantage. Il aurait donc été plus raisonnable de prolonger le poids mesuré au début de l'étude. Dans l'une de nos études du rimonabant, la dernière observation qu'on prolongeait montrait une perte de poids de 6,4 kg au-dessus du placebo alors qu'en projetant le poids au début de l'étude, l'avantage n'était que 1,5 kg[37].

Pendant que les patients continuaient à mourir à la suite de la prise des pilules amaigrissantes qu'ils consommaient, un chercheur universitaire, Mike Weintraub, colportait un traitement combinant deux produits analogues à l'amphétamine, le fenfluramine (Pondimin) et l'ancien phentermine, dans des émissions de télévision et ailleurs, bien que cette utilisation hors indication n'ait pas été approuvée par la FDA. La pilule combinée s'appelait Fen-Phen. Elle devint extrêmement populaire même si un article avait signalé des problèmes de perte de mémoire. En 1996, le nombre total des prescriptions dépassa 18 millions[38]. Toutefois, pendant l'été 1997, un article portant sur une série de 24 femmes qui avaient présenté une maladie cardiaque valvulaire pendant qu elles prenaient du Fen-Phen parut dans le *New England Journal of Medicine*[18] accompagnée d'un éditorial écrit par le rédacteur en chef qui, cette fois, ne laissa place à aucun doute sur le danger des médicaments. S'appuyant sur cet article, la FDA fit des pressions sur Wyeth/Interneuron pour retirer le Redux et le Pondimin du marché[35].

Mais Wyeth ne renonça pas. Elle avait des plans pour « neutraliser » les médecins critiques et son industrie du doute embraya : des tueurs à gages parmi les médecins prêtèrent leur nom à des résultats corrompus et des périodiques de spécialistes prêtèrent leurs pages à ce sale boulot, particulièrement le *Journal of the American College of Cardiology*, bien que les cardiologues auraient dû être les plus inquiets des médecins puisque les patients mouraient de maladies relevant de leur spécialité. Un de ces cardiologues, Neil Weissman, publia un article dans ce périodique en 1999 et des articles de la même farine dans d'autres périodiques, soutenant qu'il n'y avait pas de problème. Il reçut près de 18 millions de dollars de *Wyeth* pour ses études. Richard Atkinson, le président de l'American Obesity Association, qui recevait des fonds de

Wyeth/Interneuron, a défendu énergiquement les médicaments et a diffusé que l'étude du *New England Journal of Medicine* n'était pas adéquate. L'*American College of Cardiology* publia un communiqué de presse déclarant que les problèmes cardiaques disparaissaient une fois que les patients arrêtaient de prendre les médicaments. Il s'agissait là d'un mensonge flagrant.

Des taupes à gages demandaient à leurs collègues des données médicales qui avaient démontré de la maladie valvulaire, sans divulguer qu'ils étaient envoyés par Wyeth, suggérant même dans un cas qu'ils travaillaient pour la FDA. La compagnie a aussi lancé des campagnes banalisant les effets nocifs dans l'espoir de ramener les médicaments sur le marché. Un spécialiste renommé de l'obésité, George Blackburn, a donné plusieurs conférences de motivation, mais a enregistré une déclaration sous serment pour un tribunal de Boston attestant qu'il n'avait pas donné de conférences et qu'il n'avait pas reçu d'argent des compagnies. Quand on l'eut confronté à ses mensonges et à ses allées et venues, il ne se rappelait plus de rien.

Wyeth aurait pu alerter le public des années avant que les chercheurs indépendants découvrent les effets nocifs. Une autre grande compagnie, American Home Products, qui vendait le Pondimin, s'est comportée tout aussi mal. Elle avait caché dans ses archives 160 cas d'hypertension pulmonaire pendant qu'on continuait de prescrire du Pondimin aux patients. À compter d'avril 1996, American Home Products faisait même circuler à l'interne, un mémo mensuel intitulé *Liste mensuelle de la mortalité due au Pondimin.* La compagnie fit obstruction à la justice en détruisant des milliers de documents et de courriels après que le tribunal lui a ordonné de ne *pas* faire cela. American Home Products nia avoir jamais fait quoi que ce soit de répréhensible et nia qu elle avait appris plus tôt que ses médicaments pourraient être dangereux. Elle affirma même : « Nous n'avons même jamais fait la promotion du Pondimin. »

La seule chose qui manque dans ce roman savon c'est la dénégation que les patients décédés aient jamais existé. Peut-être que même la compagnie n'existait pas mais était tout juste une invention de notre imagination fondée sur le constructivisme social ?

Quand les avocats des plaignants eurent accès aux archives de Wyeth, ils disposaient de près de trois millions de pages copiées dans des ordinateurs de sorte qu'on pouvait les analyser à l'ordinateur. C'était là une situation étonnante. Quand on empile autant de pages, la hauteur de la pile est de près de 300 mètres ! Les avocats ont trouvé 101 rapports d'hypertension pulmonaire et plus de 50 cas de maladie valvulaire que Wyeth avait identifiés pour être autre chose. Après que la FDA eut refusé d'approuver le Redux, Wyeth envoya un document à un autre bureau de la FDA dans lequel 52 cas d'hypertension pulmonaire étaient bien cachés sur un petit graphique dans un document de 40 pages. C'est là ce que Wyeth avait l'audace d'appeler « divulgation ».

Une enquête de la FDA aux quartiers généraux de Wyeth a révélé que l'officier de la sécurité de Wyeth avait écrit sur les 13 premiers rapports de maladie valvulaire que la compagnie avait reçus de la Clinique Mayo à propos du Fen-Phen et utilisé les mêmes numéros de série pour d'autres médicaments et des effets nocifs moins graves[35]. Pourtant, au lieu d'une enquête criminelle, la FDA écrivit à Wyeth que son système de déclaration n'était pas en mesure d'assurer que tous les signalements étaient exacts. C'était dire les choses bien gentiment, mais les avocats de Wyeth ont protesté et une seconde lettre de la FDA s'excusait du ton de la première et incitait poliment Wyeth à mettre ses affaires en ordre. Je me demande quelle sorte de société on aurait si c'était de cette manière que la police était censée interpeller un meurtrier: « Cher ami, nous serions tellement contents que vous ne le fassiez plus. Acceptez s'il vous plaît, nos excuses les plus sincères pour l'accusation de meurtre d'un de nos officiers et passez une bonne journée. »

Il y eut d'autres révélations. Quand un officier de la FDA menaça Wyeth que si elle n'avertissait pas les médecins de la neurotoxicité, la FDA le ferait. Wyeth contacta la direction de la FDA et il n'y eut jamais de lettre d'avertissement. Il semble que la direction de la FDA est capable de faire presque n'importe quoi qui avantage les compagnies de médicaments. En 1994, la FDA décida au cours d'une réunion qu'un avertissement du type d'encadré noir sur l'étiquette était requis pour le Pondimin faisant étant de la cinquantaine de cas d'hypertension pulmonaire mais un ajout au procès-verbal mentionne que rien ne serait fait de toute façon, sans

aucune explication. Un scientifique de la FDA avait produit un rapport en 1999 qui montrait exactement quelle information les compagnies avaient donnée à la FDA au sujet de la maladie valvulaire et quand, mais les avocats de la FDA ont assuré que la FDA ne saurait être incriminée en enfermant le rapport sous clef dans un tiroir.

En ce qui concerne les effets indésirables, la FDA avait laissé aux compagnies la latitude de décider si un événement était grave et ce qu'il convenait de signaler en premier lieu, ce qui a produit l'effet que plusieurs cas de problèmes valvulaires signalés ont été ratés par le personnel débordé de la division de la sécurité de la FDA parce qu'ils n'étaient pas mentionnés sur la première page. Au cours des procès, 52 cas de maladie valvulaire gauche (qui ne peut être causée par l'hypertension pulmonaire qui affecte les valves du coeur droit) ont été discutés et *aucun de ces cas n'avait été codé comme maladie valvulaire.* La compagnie avait aussi trompé la FDA à l'origine, avec ses études sur les animaux. Les valves des cœurs de rats s'étaient épaissies d'une manière marquée et rigidifiées ce qu'on camoufla sous le terme plutôt anodin de « fibrose localisée ». La compagnie ne raconta à la FDA que la bonne nouvelle : les rats n'avaient pas de cancer. Marion Finkel, la fonctionnaire de la FDA qui avait, à l'origine, approuvé le Pondimin, mais qui était maintenant consultante des compagnies, faisait de son mieux pour faire bien paraître son client.

L'hypertension pulmonaire est une maladie terrible dont les symptômes peuvent apparaître après une semaine de traitement. Elle est systématiquement fatale avec une durée de survie moyenne qui est plus courte que celle de plusieurs cancers et les symptômes évoquent la strangulation et la noyade. La maladie valvulaire est aussi ravageuse. Au moment des recours collectifs, on estimait à 45 000 le nombre des femmes qu'on croyait avoir eu l'une ou les deux maladies[35] avec une mortalité du même ordre de grandeur.

Ces médicaments ont été remplacés par la sibutramine en 2001, un médicament qui ne fait pas qu'augmenter la sérotonine du cerveau mais aussi la norépinéphrine et la dopamine. Personne ne fut donc surpris qu'on la retire du marché en 2010 pour les lésions infligées au cœur. En 2007, nous avons demandé d'avoir accès aux études non publiées sur ce médicament à l'Agence danoise du mé-

dicament, accès qui a été accordé un an plus tard, mais l'avocat de la compagnie (Abbott) bloqua l'accès pendant une autre année en présentant une plainte au ministère danois de la Santé. En recourant à la loi d'accès à l'information, nous avons trouvé qu'un tueur à gages, le cardiologue Christian Torp-Pedersen, avait signé la lettre d'Abbott au ministère ce qui lui avait donné plus de crédibilité. Nous pensions que le cardiologue aurait dû davantage s'inquiéter de ses patients et des lésions cardiovasculaires de la sibutramine que de la santé de la compagnie.

Comment se fait-il que l'on continue à autoriser pareils médicaments, compte tenu de leur histoire ? Pourquoi le benfluorex fle Mediator de Servier), qui ressemble au fenfluramine sur le plan de sa structure chimique et qui entraîne les mêmes effets nocifs, ne fut-il retiré du marché européen qu'en 2009 alors que le Pondimin était disparu en 1997 ? Il n'y a rien de neuf sous le soleil. Il y avait des conflits d'intérêts parmi les conseillers experts ainsi qu'une « coopération institutionnelle » avec l'industrie pharmaceutique, les fameux partenariats public-privé[39,40]. On a aussi trouvé des liens malsains entre le régulateur et l'industrie et l'on soupçonna que Servier, une compagnie française, détenait une trop grande influence politique. Le directeur de l'Agence française du médicament démissionna à cause de ce scandale.

Les pilules amaigrissantes sont de piètres médicaments que les patients détestent. Dans les études de médicament, les médecins ont des incitatifs financiers pour maintenir la distribution des médicaments aux patients mais dans la vie courante, la situation est complètement différente. Une étude a montré qu'après tout juste une année, moins de 10% des patients prenaient toujours leur médicament (sibutramine ou orlistat, un médicament qui réduit l'absorption des graisses) et après deux ans, il n'en restait plus que 2%[41].

Des décisions récentes soulignent que les agences du médicament refusent d'apprendre de ce qui a précédé. Du personnel de la FDA a expliqué en 2012 pourquoi la FDA avait approuvé deux nouvelles pilules amaigrissantes, le Belviq (lorcasérine, Astra Pharmaceuticals) et le Qsymia (phentermine + toporimate, Vivus). La lorcasérine augmente la sérotonine, augmente l'incidence des tumeurs multiples et des lésions valvulaires chez le rat et augmente de 16% les maladies valvulaires chez les patients. Le topimarate

augmente le risque du bec-de-lièvre quand il est consommé pendant la grossesse, un problème que la FDA a résolu avec une pseudo-solution qu'on sait incapable de réussir: dites aux femmes de se protéger contre la grossesse. Les deux médicaments peuvent provoquer des troubles mentaux et d'autres effets indésirables graves et la FDA a requis une évaluation rigoureuse de la sécurité cardiovasculaire à long terme de ces médicaments, bien quelle ne soit pas en mesure d'imposer ni de contraindre qu'on fasse cette évaluation, ce qui en fait une autre pseudo-solution. Il est certain qu'on verra d'autres scandales concernant des pilules amaigrissantes.

Les spécialistes de l'obésité ont défendu les pilules amaigrissantes depuis le début en disant que le risque de mourir prématurément à cause des médicaments était équilibré par le fait que même une petite perte de poids dans une grande population sauve plus de vies que celles qu'on a perdues. C'est un bien piètre argument. D'abord, on n'a pas fait la preuve que cela soit vrai. Puis, même s'il s'avérait que cet argument est vrai, il existe une énorme différence entre le fait d'être tué à petit feu par un médicament induisant des souffrances atroces et un avantage à l'échelle d'une population. C'est un fait de la vie qu'on peut mourir plus tôt quand on a des habitudes malsaines. Nous savons tous ça. Mais si nous souhaitons réduire le nombre des gens qui meurent des suites de l'obésité, c'est à l'industrie alimentaire qu'il faut d'abord s'adresser. Donner des médicaments aux gens est un faux remède qui est très dangereux. Une étude de 2008, portant sur 5743 consommateurs des fenfluramines, a montré que la prévalence de régurgitation aortique légère ou de régurgitation mitrale modérée, ou pire, était de 20 % chez les femmes et de 12 % chez les hommes ; le risque augmentait d'une façon marquée avec l'augmentation de la durée en mois de la consommation ; et un traitement chirurgical des valves cardiaques s'est imposé pour un par 200 patients souffrant de valvulopathie induite par médicament[43]. Pourtant, la FDA vient d'approuver un médicament similaire.

12. LE NEURONTIN, UN MÉDICAMENT POUR L'ÉPILEPSIE UTILE POUR TRAITER N'IMPORTE QUOI

Plusieurs évènements survenus en 2004 ont réveillé ceux qui croyaient toujours que l'industrie pharmaceutique était synonyme d'honorable entreprise d'affaires. Deux des plus grandes compagnies américaines détenaient une réputation différente avant que le scandale n'éclate ; Pfizer était considérée comme l'une des pires tandis que Merck (voir le chapitre 13) était connue pour être l'une des compagnies pharmaceutiques les plus respectueuses de l'éthique. Après 2004, il était difficile de faire la différence. Et en 2004, GlaxoSmithKline était presque dans l'eau bouillante (voir le chapitre 16).

En 2004, Pfizer accepta de plaider coupable pour deux crimes et de payer 430 millions de dollars pour régler à l'amiable l'accusation d'avoir fait la promotion d'un médicament pour l'épilepsie, le Neurontin (gabapentine) pour des utilisations hors indications[1]. Un lanceur d'alerte de la compagnie allait recevoir 27 millions de dollars. L'amende était modeste compte tenu du fait que les ventes de la gabapentine avaient rapporté 2 700 millions de dollars pour la seule année 2003 et qu'environ 90 % des ventes allaient servir à des utilisations hors indications[13]. L'amende n'aurait probablement pas d'effet dissuasif.

Warner-Lambert, plus tard achetée par Pfizer, a payé des médecins pour qu'ils permettent à des représentants pharmaceutiques de les accompagner dans leurs consultations et de suggérer le Neurontin pour une grande variété de malaises, comprenant le trouble bipolaire, la douleur, la migraine, le trouble du déficit de l'attention, les impatiences dans les jambes et le sevrage d'alcool et de médicaments[1,2] bien que ce médicament n'ait été approuvé que

pour traiter l'épilepsie résistante au traitement[2,4,5]. Un index pharmaceutique, le Drugdex, identifiait pas moins de 48 utilisations hors indications pour le Neurontin et Medicaid se trouvait contrainte de rembourser ce médicament quand il était prescrit pour l'une de ces utilisations[4]. Par ailleurs, la compagnie propriétaire du Drugdex vend de la « formation médicale », une entreprise vraiment *incestueuse*.

La pratique répandue d'infiltrer des vendeurs dans les cabinets de médecins est appelée, par euphémisme, « préceptorat[4] », comme si le médecin formait un étudiant en médecine mais un terme plus adapté serait « entraînement à la rapacité » puisque cela nuit aux patients[5]. Les patients n'ont pas toujours conscience que le vendeur n'est pas un étudiant en médecine même quand on les examine pour le cancer du sein[6]. Un dirigeant de la compagnie s'adressait ainsi à un vendeur : « Les repas offerts, la formation médicale continue et les consultations sont de bonnes tactiques, mais il ne faut pas oublier l'entretien personnel. C'est là qu'il nous faut être, leur tenant la main, leur murmurant à l'oreille, le Neurontin pour la douleur, le Neurontin pour le trouble bipolaire, le Neurontin pour tout Et ne me parlez surtout pas de sécurité[7] ! »

Une grande partie de la promotion illégale se faisait dans les réunions censées faire la formation des médecins. Un médecin lanceur d'alerte a témoigné qu'on l'avait formé pour déformer la preuve scientifique[5] et pour certaines réunions concernant le Neurontin la compagnie ne payait pas que les conférenciers mais aussi les auditeurs, leur offrant de luxueux voyage à Hawaï, en Floride et aux Olympiques d'Adanta en 1996[1].

Il était très facile de corrompre les médecins. Parmi 40 leaders dopinion influents identifiés comme des conférenciers potentiels dans le Nord-Est des États-Unis, comprenant 26 directeurs de département en fonction ou à la veille de l'être, et directeurs de divisions ou de programmes cliniques universitaires, pas moins de 35 participaient aux activités commanditées par la compagnie et 14 avaient demandé ou on leur avait donné de 10 250 à 158 250 dollars en honoraires ou en subventions[6]. Un médecin reçut 308 000 dollars pour vendre le Neurontin dans les congrès[6].

Les conférenciers étaient sans cesse informés des stratégies de

promotion de la compagnie[6] et Warner-Lambert suivait de près les grands prescripteurs quelle récompensait à titre de conférenciers ou de consultants, ou pour avoir recruté des patients dans les études. On payait aussi les médecins pour qu'ils prêtent leur nom comme auteurs d'articles écrits par des rédacteurs anonymes et prétendant montrer que le Neurontin était efficace pour des malaises hors indication[6,9]. Un professeur demanda et obtint 300 000 dollars pour écrire un livre sur l'épilepsie[5,8]. D'ailleurs, comme l'affirmait un document corporatif interne obtenu à l'occasion d'un procès aux États-Unis, il s'agissait bien là d'un marché qui carburait à la formation médicale continue[7].

D'autres documents internes montrent les excès auxquels la compagnie était prête à se prêter pour déformer les faits établis[6,9]. Concernant le marketing illégal, la stratégie de publication de la compagnie était la suivante :

> S'ils sont favorables, les résultats seront publiés et je pense qu'on peut atténuer les aspects négatifs de l'étude 224 en retardant sa publication autant que faire se peut.

Les manipulations comprenaient aussi des analyses statistiques sélectives, la divulgation sélective de certains résultats quand ils montraient un effet positif et l'exclusion incorrecte ou l'addition incorrecte de patients dans l'analyse, la publication multiple des résultats désirables, la citation sélective des résultats de Pfizer et de l'esbroufe pour faire paraître favorables des résultats qui ne l'étaient pas. Le préjugé était déjà installé au stade de la conception de l'étude, par exemple de fortes doses étaient utilisées ce qui sabotait l'aveuglement des participants et faussait le signalement des résultats subjectifs. Pfizer a même reconnu que la destruction de l'aveuglement en raison des effets secondaires pouvait corrompre la validité d'une étude.

La dernière couche de corruption de la preuve a été réalisée par les auteurs anonymes : « Nous aurions besoin de détenir le contrôle « éditorial » *;* Nous faisons appel à une agence médicale pour préparer un article qu'on montre au Dr. Reckless. Nous ne lui permettons pas de l'écrire lui-même (le nom du médecin était vraiment Reckless qui se traduirait en français par imprudent, insouciant des conséquences). » « Nous savons qu'Alison [un cadre de la com-

pagnie] veut s'assurer que les messages des publications sont compatibles avec les orientations de vos efforts de marketing global. ». Un rédacteur médical demanda à Pfizer : « Comment lui donner une apparence qui soit meilleure que ce que montrent les graphiques[10]? »

Kay Dickersin, directrice du *US Cochrane Center*, a fait la lumière sur toutes ces horreurs et elle a fait ce commentaire : « Tromperie manifeste de la communauté biomédicale, hautement contraire à l'éthique, nuisible à la connaissance, dilapidation des ressources publiques et potentiellement dangereuses pour la santé publique Comme ce fut le cas pour toutes les études que j'ai révisées, les analyses sélectives pourraient expliquer n'importe quel résultat favorable qu'on a observé[9]. »

Pfizer n'était pas certaine de la manière avec laquelle il fallait répondre aux demandes des chercheurs de la Collaboration Cochrane d'avoir accès aux données non publiées[9] et un précédent explique le dilemme de Pfizer. Comme on la expliqué au chapitre 6, Pfizer avait eu de la mauvaise publicité en 1999 quand mon épouse et moi avions décrit dans le *JAMA* comment la compagnie avait truqué une série d'études de son médicament antifungique, la fluconazole et refusé de nous fournir les données requises pour faire le point sur le problème[11]. Même après que le rédacteur en chef adjoint du *JAMA* eut incité la compagnie à répondre, Pfizer avait refusé de répondre à des questions simples et pertinentes. L'histoire avait fait la première page du *New York Times.* Peu de temps après, le fondateur de la Collaboration Cochrane, Iain Chalmers, me raconta qu'il avait reçu la visite d'un directeur de Pfizer Royaume-Uni et lui avait montré comment il était facile de faire une recherche dans la Bibliothèque Cochrane. Il tapa Pfizer, ce qui le conduisit à la section *Discussion* de notre révision Cochrane sur la fluconazole où nous avions écrit[12]:

> Nous avons éprouvé des difficultés inattendues pour obtenir des réponses à nos requêtes pour de l'information additionnelle ou éclairante à propos des études. Nous n'avons pas réussi à obtenir quelque information que ce soit des chercheurs ni de Pfizer, le manufacturier de la fluconazole, sur les problèmes les plus pertinents à savoir pourquoi on avait uti-

> lisé de l'amphotéricine B, pourquoi les résultats pour ce médicament avaient-ils été regroupés avec ceux d'un médicament sans effet et s'il y avait chevauchement entre les rapports d'études différentes.

Notre article et l'attention des médias avaient donné à Pfizer matière à réflexion, ce qu'on apprit deux ans plus tard quand son vice-président de la recherche répondit à une autre demande de la Collaboration Cochrane en fournissant une liste de références qui n'étaient d'aucune utilité. Les délibérations internes étaient intéressantes[9]:

> Je n'enverrais à personne en dehors de Pfizer, des données qui n'ont pas été publiées. La décision vous appartient le risque étant que dans la révision Cochrane apparaisse la mention que Pfizer a refusé de fournir l'information demandée, ce qui flétrirait l'image de la compagnie.

Trois ans plus tard, le groupe Cochrane rappela à nouveau sa requête, mais en vain. Le protocole Cochrane fut éventuellement retiré et la révision ne fut jamais achevée. Concernant une autre révision Cochrane, Pfizer déclara : « Nous ne fournirons certainement pas de données internes, nous sommes tous d'accord à ce sujet. »

Il est indiscutable que la promotion illégale et frauduleuse, endossée par certains des plus hauts dirigeants de la compagnie, a infligé des torts[2,6]. Une note de service interne a montré que les médecins qui participaient aux repas organisés par la compagnie pour discuter des utilisations non autorisées du Neurontin faisaient 70 % plus de prescriptions de ce médicament que ceux qui n'y participaient pas[2]. La compagnie faisait même des pressions sur les médecins pour qu'ils utilisent des doses plus élevées de Neurontin que celles qui avaient été autorisées, ce qui veut dire plus de revenus pour plus de torts infligés.

Une étude de familiarisation, l'étude STEPS, sans groupe de contrôle, avait pour objectif de marketing d'augmenter la dose du Neurontin et sa part de marché et elle a impliqué 772 médecins qui n'ont traité en moyenne que 4 patients[13]. Des médecins comptant peu sinon pas d'expérience en études, ont été recrutés et les données étaient vraiment de piètre qualité, ce dont les deux articles publiés

n’ont jamais parlé. Les représentants pharmaceutiques récoltaient les données et se trouvaient directement impliqués en suggérant aux médecins quels patients recruter alors qu’ils se trouvaient dans les cabinets des médecins. L’étude était profondément contraire à l’éthique, car on ne présentait pas aux patients les vrais objectifs de marketing de l’étude et les médecins étaient, sans le savoir, les sujets véritablement étudiés parce que l'effet de leur participation sur les ventes était étroitement surveillé.

La promotion hors indications expose les patients aux effets nocifs sans aucune assurance davantage. Cette activité criminelle a augmenté et ses victimes en sont mortes, souffrant de crises cardiaques et d’accidents vasculaires cérébraux, de lésions neurologiques permanentes ou de perte de la vue[14]. En 2010, un jury a trouvé que Pfizer avait violé la Loi sur les organisations criminelles (RICO) et la compagnie a dû payer 142 millions de dollars en indemnités[15]. Le jury a trouvé que Pfizer avait participé à une conspiration criminelle pendant 10 ans. Pfizer n’a jamais dit aux médecins ni à leurs patients que ses études avaient montré que le Neurontin n’était pas plus efficace que le placebo pour certaines de ses utilisations hors indications.

13. MERCK, OÙ LES PATIENTS MEURENT EN PREMIER

Le 30 septembre 2004, Merck retira du marché son inhibiteur des COX-2, le médicament anti-arthritique Vioxx (rofecoxib). Je me trouvais au Canada et je furetais parmi les chaînes de télévision pour trouver le sommeil quand j'appris la nouvelle à l'émission Fox News. Ce qui m'a plus surpris que le retrait du médicament, c'est que la US Arthritis Foundation déplora pendant près de 10 minutes la grande perte que représenterait pour les patients, le fait que le Vioxx ne soit plus disponible. Si je n'avais pas su qui parlait, j'aurais pensé qu'il s'agissait du PDG de Merck. Il reprit le jargon intégral de la compagnie, pendant 10 longues minutes. Je n'obtiens généralement que 30 secondes quand il m'arrive de passer aux nouvelles.

Cela en dit long sur la force de la collusion entre les organismes de patients et la grande industrie pharmaceutique. J'ai vérifié le site Internet de l'Arthritis Foundation et l'on y trouvait le logo de Pfizer sur la page d'accueil. Par contraste avec l'enthousiasme de la fondation pour le médicament, le jury d'un procès déclara que Merck avait fait preuve d'une conduite « malicieuse, opprimante et scandaleuse » et l'avait trouvée coupable des quatre chefs d'accusation de fraude en relation avec le marketing du rofecoxib[1].

Il était connu depuis le début que les inhibiteurs COX-2, en raison de leur mécanisme d'action, devaient augmenter le risque de thrombose. En 1996, des scientifiques de Merck avaient discuté du risque de crise cardiaque[2] et des chercheurs commandités par Merck avaient trouvé que le Vioxx réduisait les métabolites urinaires de la prostacycline d'environ la moitié chez les volontaires en santé[3] ce qui montre que le Vioxx provoque des thromboses. Pourtant, Merck les avait persuadés de modifier ce qu'ils avaient écrit en un énoncé

dépourvu de sens : « Cox-2 pourrait jouer un rôle dans la biosynthèse systémique de la prostacycline. » Toujours en 1997, un scientifique de Merck a déclaré que s'ils n'autorisaient pas les patients à prendre de l'aspirine au cours de leur étude (laquelle réduit le risque de crise cardiaque), les patients prenant le Vioxx pourraient avoir plus de crises cardiaques et cela « tuerait le médicament[4] ». Merck a certainement caché à quel point le Vioxx était dangereux. Un scientifique cadre de Merck proposa d'exclure les personnes à risque élevé de problèmes cardiovasculaires dans la prochaine étude de la compagnie, nommée VIGOR, de manière à ce que les différences de complications cardiaques entre le Vioxx et les autres AINS « ne soient pas évidentes[5] ». Aucune des études de la demande d'autorisation présentée à la FDA n'était conçue pour évaluer le risque cardiovasculaire[3].

Comme on l'a dit au chapitre 10, la FDA avait elle aussi des inquiétudes sérieuses au sujet de ce médicament. Quand la FDA autorisa la mise en marché du rofecoxib en mai 1999[4] en dépit des preuves déconcertantes de la demande d'autorisation, elle précisa qu'il lui manquait « la certitude complète » que le médicament augmente le risque cardiovasculaire[4,7].

Je trouve cela extraordinaire. Imaginons combien il pourrait être absurde qu'un médecin dise à un patient : « Je ne suis pas complètement certain que ce médicament pourrait vous tuer, alors, s'il vous plaît, prenez-le. » S'il s'était trouvé des représentants des patients au comité conseil, ils auraient probablement rejeté la demande d'autorisation et exigé de Merck quelle éprouve son médicament d'une manière plus soigneuse, puisqu'il était manifeste que le médicament *devait* causer la thrombose. De plus, il y avait déjà plusieurs autres AINS sur le marché de sorte qu'on n'avait pas vraiment besoin de ce médicament.

Le scandale des inhibiteurs COX-2 est vraiment monumental. Les médicaments ont été approuvés sur la foi de petites études recrutant des patients à bas risque de subir de tels évènements, bien que près de la moitié des patients du monde qui souffrent d'arthrite ont aussi une maladie cardiovasculaire concomitante[8 9]. Merck a effectué deux études, l'étude 090[10,12] et l'étude VIGOR[13] qui ont toutes deux montré que le rofecoxib augmente les évènements cardiovasculaires. L'étude 090 s'est terminée en 1999 mais ne fut pu-

bliée qu'en 2006[12], deux ans après que le Vioxx eut été retiré du marché, donc au moment où l'article ne pouvait plus nuire aux ventes.

L'autre étude, coiffée du nom séduisant VIGOR, a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2000[13]. Elle comparait le Vioxx avec le naproxène. Une année plus tard, la pharmacienne Jennifer Hrachovec téléphona en direct à une émission de radio à laquelle participait le rédacteur en chef du *NEJM,* Jeffrey Drazen, pour le supplier de corriger l'article parce qu'il y avait trois crises cardiaques de plus sur le site Internet de la FDA que ce qu'on disait dans le périodique mais Drazen répondit d'une manière évasive[14]. Deux mois plus tôt, Hrachovec avait écrit une lettre au *NEJM* qui avait été refusée, pour le motif officiel d'un « manque d'espace », ce qui constitue une excuse qu'un périodique respectable ne peut pas invoquer quand une inconduite scientifique pouvant affecter des patients est soupçonnée.

L'étude VIGOR aurait eu une tout autre allure si les trois crises cardiaques additionnelles n'avaient pas été délibérément retirées du rapport de l'étude. Leur inclusion aurait aussi vidé toute signification de l'affirmation de l'article stipulant que seules les personnes déjà à risque élevé d'une crise cardiaque avaient montré un risque augmenté après avoir pris du Vioxx, étant donné que toutes les crises cardiaques camouflées étaient survenues dans le groupe à faible risque[14].

Ce ne fut pas l'unique bévue éditoriale. Les rédacteurs en chef ne s'étaient pas assurés que les thromboses étaient correctement décrites ni discutées. On disposait de deux tableaux pleins d'effets gastro-intestinaux indésirables dans l'article, mais pas de tableau des thromboses ; on n'en parlait que dans quelques lignes du texte, en termes de pourcentages, ce qui rendait impossible de calculer le vrai nombre des évènements, puisque *tous n'avaient pas été inclus* ! En m'appuyant sur les pourcentages, j'ai calculé 32 contre 17 évènements thrombotiques sur le Vioxx et le naproxène, respectivement, mais il y avait en réalité 15 et 3 évènements de plus[15]. Et ce n'était pas tout. Le réviseur de la FDA avait trouvé un décès par crise cardiaque pour le Vioxx qui avait été codé pour être autre chose et, deux décès de trop sur le naproxène[11]. C'est ainsi que le codage des évènements favorisait le Vioxx et beaucoup plus

d'autres évènements disparurent du groupe sous Vioxx que du groupe sous naproxène dans le rapport publié. Cela me semble être de la fraude.

Les rédacteurs permirent à Merck d'affirmer que le motif pour lequel le Vioxx provoquait plus de thromboses que le naproxène était que le naproxène était protecteur plutôt que le Vioxx nuisible. Cette interprétation était entièrement spéculative et se trouva réfutée plus tard tout en étant parfaitement non pertinente pour les patients. Puisqu'il y avait dans l'ensemble plus d'évènements graves avec le Vioxx, il ne pouvait y avoir aucun doute que le naproxène était le meilleur médicament[11].

Les rédacteurs ont révélé qu'une expertise informatique réalisée sur la disquette contenant le manuscrit avait montré que les trois cas d'infarctus du myocarde avaient été retirés du manuscrit deux jours avant qu'on ne le propose au *NEJM*[16]. Ils trouvèrent aussi que Merck avait choisi brièvement, avant la fin de l'étude, une date plus avancée de clôture de la collecte des données pour les évènements thrombotiques que celle de la collecte des évènements cardiovasculaires, ce qu'on leur avait caché et ce qui constitue une tromperie[15]. Ils blâmèrent Merck et les chercheurs cliniciens mais oublièrent de parler de leur propre rôle en permettant à cet article manifestement truqué de paraître. Après cinq ans de silence, après que le médicament eut été retiré du marché tandis que le périodique courait le risque de se trouver accusé dans des procès, les rédacteurs ont fini par réagir en publiant une « expression d'inquiétude[16] ». S'ils avaient agi plus tôt, cela aurait pu tuer les ventes de Vioxx plutôt que de tuer des patients vu que ce périodique est si influent mais cela aurait aussi émoussé les ventes de tirés-à-part[14]. Le *New England Journal of Medicine* a vendu 929400 tirés-à-part de l'article − plus qu'un pour chaque médecin du pays − et il encaissa entre 697 000 et 836 000 dollars pour ce faire[14]. Le périodique ne rend pas publics ses revenus, mais son propriétaire, la *Massachusetts Medical Society*, a déclaré 88 millions de dollars en revenu total de publication pour l'année se terminant le 31 mai 2005.

En 2001, des chercheurs indépendants utilisant les données de la FDA ont fait la preuve que le Vioxx doublait le risque d'évènements cardiovasculaires graves dans l'étude VIGOR (8076 patients[17]), et en 2004, une méta-analyse réalisée par des chercheurs

indépendants a montré qu'une relation claire entre le Vioxx et l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde existait déjà à la fin de 2000[6]. Quand parut cette méta-analyse, l'Agence française du médicament a estimé qu elle pourrait être interprétée pour être une mise en accusation de sa propre incompétence[18]. On décida donc d'écrire une lettre au rédacteur pour se défendre, lettre qui démontra par ironie, son incompétence. Elle prétendit qu'il n'y avait pas de preuve d'une augmentation du risque avant 2005 et reprit à son compte l'explication trompeuse de Merck voulant que le motif pour lequel le Vioxx provoque plus de thromboses que le naproxène est que le naproxène ait été protecteur plutôt que le Vioxx nuisible. Parfois il vaut mieux se taire quand on est ignorant. Le reste du monde y compris la FDA savait depuis 1999 que le Vioxx pouvait provoquer la thrombose[7,13,17].

Deux autres méta-analyses datant de 2001 et 2002, l'une comptant 28 465 patients et l'autre 5435 patients, n'ont pas trouvé d'augmentation du risque cardiovasculaire du Vioxx par comparaison avec un placebo, ce qui est très surprenant compte tenu des grands nombres de patients, mais beaucoup moins quand on tient compte que tous les auteurs étaient des salariés de Merck ou des consultants payés par elle[19,20]. Il est significatif que les deux méta-analyses effectuées par des chercheurs indépendants ont été publiées dans le *JAMA* et le *Lancet* alors que celles de Merck furent publiées dans des périodiques de spécialistes, *Circulation* et l' *American Journal of Cardiology*[19-20]. *Circulation* appartient à l'American Heart Association, laquelle accepte les commandites des compagnies pharmaceutiques[21] ; pendant une période de 10 années, l'association a financé plus d'un milliard de dollars en subventions de recherche[22]. Ce montant est surréaliste pour quelqu'un qui n'est pas Américain. Le site internet de l'*American Journal of Cardiology* annonce plusieurs programmes gratuits de formation médicale continue et tout comme *Circulation,* on publie aussi des suppléments du périodique. Dans le premier supplément que j'ai vu, j'ai trouvai un article dont la rubrique Remerciements disait : « Les fonds pour la publication et l'aide à la rédaction médicale ont été fournis par Novo Nordisk Inc.[23] ». Même en 2012, on parle encore de « l'aide à la rédaction médicale » ce qui signifie que l'article n'a pas été écrit par ses huit auteurs mais par un rédacteur

anonyme.

Des documents corporatifs internes[24] montrent que Merck a réussi, en 2003, à faire publier une gigantesque étude de familiarisation, l'étude ADVANTAGE, impliquant 600 sites et 5 557 patients dans un périodique prestigieux, *Annals of Internal Medicine*[2S]. On y comparait le Vioxx avec le naproxène et, tout comme ce fut le cas pour l'étude VIGOR, il y eut de l'inconduite scientifique[26]. Huit patients ont souffert d'un infarctus ou sont décédés subitement de cause cardiaque avec Vioxx par comparaison à un seul avec naproxène mais dans la publication, trois des cas du Vioxx étaient disparus de sorte que la différence n'était plus significative sur le plan statistique. A titre d'exemple, un des scientifiques de Merck qui avait jugé qu'une femme était décédée d'une crise cardiaque fut désavoué par son patron, « afin de ne pas soulever d'inquiétudes ». La cause du décès était maintenant qualifiée d'inconnue, mensonge répété dans le rapport soumis à la FDA. Le scientifique en chef de Merck a affirmé dans des courriels qu'il ferait personnellement des pressions sur les cadres supérieurs de la FDA si l'agence agissait contre le Vioxx[26].

Le premier auteur du rapport de l'étude raconta que Merck vint le voir après la fin de l'étude pour lui demander de l'aider pour l'édition. On le rémunéra, ce qui est très inhabituel pour le premier auteur d'un rapport d'étude, mais le rapport de l'étude avait déjà été rédigé par Merck; un employé de Merck fut donc remercié pour « son aide dans la préparation du manuscrit[25] ».

Ce qui confirme qu'on ne peut pas se fier aux compagnies pharmaceutiques c'est qu'une méta-analyse indépendante des études du Vioxx a relevé que les études soumises à un comité externe d'évaluation des résultats avaient rapporté quatre fois plus de crises cardiaques avec le Vioxx qu'avec le médicament de comparaison, alors que les études non soumises à un comité externe d'évaluation du résultat avaient rapporté *moins* de crises cardiaques avec le Vioxx[6]. Bien que les membres des comités de données et de la surveillance de la sécurité des études de médicaments soient censés être indépendants, même selon les normes de Merck, le directeur du comité de l'étude VIGOR a obtenu un contrat de consultation d'une durée de deux ans de Merck, deux semaines avant que l'étude VIGOR soit terminée, et il a déclaré qu'avec sa

famille il détenait des parts de Merck valant 70000 $[3]. Avant que VIGOR soit publiée en 2000, le scientifique en chef, Edward Scolnick a reconnu à l'interne, que le Vioxx provoquait des thromboses.

Les documents internes montrent que Merck a eu recours à des auteurs invités et anonymes pour plusieurs de ses articles[27]. Pour évaluer à quel point la documentation médicale est erronée et induit les cliniciens en erreur, nous avons étudié 397 résumés sur le Vioxx[28]. On s'attendait depuis le début que ce médicament soit une arme à deux tranchants par comparaison aux plus vieux AINS, par exemple, causer moins d'hémorragies gastro-intestinales mais plus de thromboses. Du point de vue des patients, les deux effets sont importants et devraient faire l'objet d'un examen, être soulignés et signalés de la même manière. Pourtant, avant qu'on retire le Vioxx du marché, 3,4 fois plus de résumés commentaient les saignements gastrointestinaux que ceux qui traitaient des effets thrombotiques tandis qu'après le retrait, 1,8 fois plus de résumés parlaient des effets thrombotiques. C'est ainsi que les effets nocifs de Vioxx ont été connus trop tard, le médicament ayant été retiré.

Merck a aussi trompé les lecteurs en publiant un faux périodique, l'*Australasian Journal of Bone and Joint Medicme,* qui ressemblait à un périodique médical soumis à la révision par les pairs mais qui n'était qu'un instrument de marketing[29]. La plupart de ses articles présentaient des données favorables aux produits de Merck, y compris le Vioxx, sans divulguer la commandite[29].

Tout comme Merck, la FDA a honteusement failli à son obligation envers les patients. Une augmentation par cinq des crises cardiaques parmi les millions de personnes qui consommaient le médicament ne constituait pas une urgence de santé publique aux yeux de la FDA[7,30,31]. Les révisions de l'étiquetage du Vioxx susceptibles de sauver des vies, ont requis près de deux ans. Le motif évoqué: « Nous tentions de trouver une solution qui serait acceptable aux deux parties[7,30]. » Je me demande ce que les milliers de conjoints endeuillés qui ont perdu un être cher pendant ces deux années pensent de cette lenteur en matière de réglementation du médicament. Plusieurs des dizaines de milliers de personnes qui ont été tuées par le Vioxx[4] n'auraient pas dû être traités avec un AINS, puisque le paracétamol (acétaminophène) aurait eu le même effet.

Ils auraient d'ailleurs pu aller tout aussi bien sans médicament.

En février 2001, la FDA a discuté de l'étude VIGOR avec Merck à cause de l'augmentation, par un facteur de cinq, des infarctus du myocarde avec le rofecoxib par comparaison avec le naproxène et la FDA demanda à Merck d'informer les médecins de ces résultats[4,32]. Toutefois, le lendemain, Merck a donné l'ordre suivant à ses 3 000 vendeurs et plus : « N'ENGAGEZ AUCUNE DISCUSSION CONCERNANT LE COMITÉ CONSULTATIF DE LA FDA... NI SUR DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE VIGOR. »

Quand un médecin s'informait sur le VIGOR, le représentant devrait répondre que l'étude montre un avantage gastro-intestinal et ajouter: « Je ne peux pas discuter de l'étude avec vous. »

Merck a aussi préparé un dépliant à l'intention du personnel des ventes indiquant que le rofecoxib était associé au huitième de la mortalité par causes cardiovasculaires trouvées avec les autres AINS[32]. Le dépliant présentait une analyse trompeuse d'études de courte durée et ne contenait aucune donnée de l'étude VIGOR. Les deux références du dépliant comprenaient des « données au dossier » chez Merck et un court résumé de recherche[33].

La corruption de la vérité était totale. En mai 2001, Merck publia un communiqué de presse « Merck confirme à nouveau, la sécurité cardiovasculaire favorable du Vioxx[4] ». On permettait aux représentants de ne parler avec des médecins que des résultats approuvés lesquels étaient des études fournissant « des preuves solides établissant pourquoi les [médecins] devraient prescrire les produits de Merck ». La distribution d'études soulevant des problèmes de sécurité relatifs à des médicaments de Merck était une « infraction manifeste de la politique de la compagnie[32] ».

Un porte-parole de Merck, Kenneth C. Frazier, a menti lorsqu'il se trouva confronté à la reconstitution sans équivoque de tous ces problèmes par le sénateur Henry A Waxman[32]. Il affirma : « Nos représentants ont reçu l'ordre de présenter une description équilibrée des risques et des avantages du Vioxx et les données des études randomisées (impliquant plus de 28 000 patients ne montraient pas d'augmentation de risques avec le Vioxx[34]). » Waxman répliqua qu'il était significatif que la compagnie se fie toujours à sa mé-

ta-analyse de 28 000 patients alors que la FDA avait déjà, en 2001, trouvé que cette étude souffrait de sérieuses limitations méthodologiques[35].

Eric Topol, de Cleveland, commenta par écrit ces problèmes trois semaines après le retrait du Vioxx[4], et deux employés de Merck ont trompé les lecteurs dans une lettre de réponse[36]. Ils prétendirent que l'augmentation du risque cardiovasculaire n'apparaissait qu'après 18 mois de traitement. Cette stratégie de marketing fut largement crue à l'époque, même par des pharmacologues cliniciens qui auraient dû savoir mieux. Je leur ai dit que lorsqu'on prend une première dose d'un médicament thrombogène, on pourrait avoir une thrombose. La prétention mensongère de Merck provenait d'une étude des adénomes colorectaux et on la distribua – surprise ! surprise! – dans un résumé du *New England Journal of Medicine*[37]. Merck n'avait pas utilisé le test statistique convenable et l'on avait exclu tous les évènements survenant plus de deux semaines après l'arrêt du traitement même si certains de ces patients restaient à risque de présenter un événement thrombotique, et en ont présenté[38]. Il fallut quinze mois pour que Merck soit contrainte de retirer cette prétention du périodique[39]. Topol écrivit que les effets nocifs étaient visibles dès le début[40], et il montra aussi que deux décès, quatre crises cardiaques et trois accidents vasculaires cérébraux sous Vioxx manquaient dans la publication VIGOR par comparaison avec les données accessibles à la FDA alors que le nombre total de ces évènements était identique pour le médicament de comparaison, le naproxène, dans les deux ensembles de données. Encore de la fraude, semble-t-il.

Les études de la maladie d'Alzheimer étaient toutes aussi révélatrices[41]. Des études internes de Merck montraient, en avril 2001, que le Vioxx augmentait la mortalité totale significativement par un facteur de trois, mais ces analyses n'ont pas été soumises à la FDA jusqu'à deux ans plus tard et elles n'ont pas été rendues publiques. Merck a continué à recruter des patients dans l'une des études pendant deux années additionnelles, après avoir su que le Vioxx était mortel. En dépit des décès, les deux articles publiés ont affirmé que le Vioxx était « bien toléré ». Cela doit constituer l'interprétation la plus mensongère qui existe à propos d'un médicament « bien toléré », mais je conviens que les patients morts ne

puissent pas se plaindre d'un manque de tolérance. Ce que Merck a fait c'est de se débarrasser de tous les décès survenant plus de deux semaines après l'interruption du médicament par les patients, par exemple en raison des effets indésirables, en contravention flagrante avec son propre protocole qui spécifiait que ces décès devaient être inclus dans les résultats. En fait, le risque de thrombose peut être augmenté pendant une pleine année après l'interruption du médicament. Les porte-paroles de Merck ont menti à la FDA et au Congrès au sujet de ce que la compagnie savait et depuis quand, du fait que le Vioxx était mortel.

Les mensonges étaient partout. Deux mois après le retrait du marché du Vioxx, le directeur médical de Merck pour la Suède, écrivait dans le *Swedish Medical Journal* qu'aucune étude en dehors de l'étude sur les adénomes de 2005, n'avait montré une augmentation du risque du Vioxx par comparaison avec le placébo[43].

L'année même ou Merck retira le Vioxx du marché, son PDG a reçu des bonis fondés sur son rendement d'un montant excédant les 36 millions de dollars en plus de son salaire[44] et il n'a jamais été mis en accusation. Merck a plaidé coupable en 2012 à une infraction criminelle de la loi fédérale en relation avec sa promotion et son marketing du Vioxx et s'apprêtait à payer près d'un milliard de dollars en amendes et en indemnités par poursuites civiles[45]. En 2007, la compagnie annonça un arrangement à l'amiable d'une valeur de 4,85 milliards de dollars[46]. À ce moment, la compagnie avait déjà déboursé plus de 1,2 milliard de dollars en frais judiciaires[47]. Les crimes comprenaient le marketing hors indications du Vioxx et des déclarations mensongères relatives à la sécurité cardiovasculaire du médicament. En relation avec notre étude des résumés du Vioxx, nous avons enregistré les maladies (à part l'arthrite) qu'on recommandait de traiter avec le rofecoxib dans les 852 résumés. Bien que près de la moitié des résumés aient été publiés après le retrait du marché du rofecoxib, alors qu'il n'y avait plus aucun intérêt à suggérer de nouvelles indications pour le médicament, le nombre et la variété des maladies et malaises pour lesquels on proposait le rofecoxib étaient ahurissants, soit pas moins de 30[28]. C'était comme si le médicament – à l'instar du Neurontin – pouvait servir à traiter n'importe quoi, par exemple la schizophré-

nie, la sclérose, huit cancers différents, et l'acné prémenstruelle (voir le tableau 13.1) et pourtant nous n'avons étudié que les résumés. Il y avait probablement plus de troubles mentionnés dans le corps du texte des articles.

Combien de patients ont succombé à une thrombose après avoir pris le Vioxx de Merck ? Dans son étude des adénomes colorectaux, Merck a évalué les évènements thrombotiques et il y avait 1,5 plus de cas d'infarctus du myocarde, de mort cardiaque subite ou d'accident cérébrovasculaire sous réfocoxib que sous placebo par 100 patients traités[37]. Plus de 80 millions de patients ont été traités avec le réfocoxib[4], et comme environ 10% de ces évènements sont fatals, il ressort d'un estimé brut que le réfocoxib a tué environ 120000 personnes. Les patients ont été traités en moyenne pendant 2,4 années et puisque beaucoup de patients en pratique clinique sont traités pendant des périodes plus brèves, cela pourrait être une surestimation. Toutefois, d'autres facteurs vont dans le sens d'une sous-estimation : seuls les évènements survenant à l'intérieur des deux semaines suivant l'interruption du traitement ont été enregistrés. De plus, les patients n'avaient que 59 ans en moyenne et se trouvaient à faible risque concernant des évènements thrombotiques[37]. C'est un problème généralisé dans les études de Merck. La compagnie ne retenait que les patients à risque inhabituellement faible de thrombose.

Par exemple, les patients de Medicare du Tennessee traités au rofecoxib en pratique clinique présentaient au départ un risque d'infarctus myocardique huit fois plus élevé que celui des patients inclus dans les études[6]. Par conséquent, je crois que mon estimé de 120 000 décès par thrombose est réaliste, prenant aussi en compte le fait que les patients atteints d'arthrite sont habituellement traités aux AINS pendant des années. En outre, le Vioxx a tué plusieurs milliers de patients à cause de complications de l'ulcère.

En 2006, j'ai vu une publicité télévisée sur CNN aux Etats-Unis qui se terminait avec une voix très profonde affirmant : « Merck, là où les patients sont le premier objectif. » Je ne pus m'empêcher de penser : « Merck, là où les patients crèvent en premier. »

TABLEAU 13.1 Maux et maladies pour lesquels un effet du rofecoxib se trouvait mentionné dans 852 résumés.

Troubles neurologiques
Céphalée hémicrânienne continuelle
Schizophrénie
Sclérose en plaques
Démence d'Alzheimer
Migraine
Migraine prémenstruelle
Chirurgie
Prévention des rétrécissements après résection trans-urétrale de la prostate
Prémédication pour l'amygdalectomie
Prémédication pour le curetage utérin
Opérations pour la hernie
Après les pontages coronariens
Prémédication pour la chirurgie du nez, de la gorge et des oreilles
Chirurgie dentaire mineure (par exemple extraction des molaires)
Chirurgie orthopédique mineure
Cancer
Traitement du glioblastome multiforme
Protection contre la néoplasie colorectale dans la polypose familiale
Traitement du mélanome malin et des sarcomes
Traitement du cancer de la prostate
Traitement du cancer des os
Traitement du cancer du sein
Traitement du cancer du poumon
Autres
Réduction de l'athérosclérose chez les patients ayant subi un infarctus
Diabète insipide néphrogène
Douleur menstruelle
Endométriose
Prostatite non bactérienne
Arthropathie hémophile
Acné prémenstruelle
Prévention de l'ossification ectopique dans l'arthroplastie

14. L'ÉTUDE FRAUDULEUSE DU CELECOXIB ET AUTRES MENSONGES

On ne peut attendre des compagnies quelles tiennent les rôles de juge et jury et il existe un risque réel de fraude.

Prescrire International, au sujet de l'étude CLASS[1]

Pharmacia, plus tard achetée par Pfizer, a publié une grande étude, l'étude CLASS[2], sur le celecoxib (Celebrex) dans le *JAMA* en 2002. C'était une étude frauduleuse. Tous les auteurs étaient des salariés de la compagnie ou des consultants payés par celle-ci et huit facultés de médecine des États-Unis avaient fourni des auteurs[3].

Selon l'article, le celecoxib causait moins d'ulcères d'estomac que les deux médicaments de comparaison, le didofenac et l'ibuprofen, et deux cliniciens experts écrivirent un éditorial favorable dans le *JAMA*[4]. Un des éditorialistes devint furieux quand il apprit plus tard – en raison de sa participation à un comité conseil de la FDA – qu'il ne s'agissait pas d'une seule étude mais de deux qu'on avait regroupées pour leur donner l'air de constituer une seule étude, et que les études avaient duré entre 12 et 15 mois et non pas 6 comme on l'avait dit dans le *JAMA*.

Les protocoles des deux études étaient différents d'une manière marquée de l'article publié, tant sur le plan de la mise en œuvre, des résultats et de la durée du suivi ainsi que de l'analyse tandis que l'avantage du celecoxib disparaissait quand les analyses précisées dans le protocole étaient menées par des chercheurs indépendants[5].

Les gens de la compagnie savaient parfaitement bien ce qu'ils faisaient. Dans un courriel, le directeur médical associé de Pharmacia dénigrait la manière avec laquelle on présentait l'étude en la qualifiant de « manipulation de données » pour le seul motif que

cela la faisait mieux paraître[6]. Dans un autre courriel, le directeur médical de Pfizer la décrivait comme du « tripotage de données » même pendant que les dirigeants se vantaient publiquement du succès de l'étude. Les documents montrent un plan d'action pour guider la compagnie advenant qu'on obtienne des résultats indésirables : « Dans le pire des cas, on doit attaquer la conception de l'étude si on n'obtient pas les résultats qu'on souhaite. Si d'autres résultats ne se révèlent pas plus satisfaisants, il nous faudra une stratégie pour fournir les données. » Une diapositive proposait d'expliquer les résultats décevants par des « pépins statistiques ».

Le comité conseil de la FDA en arriva à la conclusion que sur la foi des données complètes, le celecoxib ne montrait aucun avantage en réduction des complications d'ulcères que les deux médicaments plus anciens et beaucoup moins coûteux. Le réviseur statistique de la FDA expliqua pourquoi les arguments de la compagnie pour une analyse après 6 mois, n'étaient pas valides[7]. Une réunion du comité, en 2005, fut aussi éclairante. L'ensemble des 32 participants estimaient que le celecoxib, le refocoxib et le valdecoxib augmentaient le risque d'incidents cardiovasculaires[8].

Pourtant, les agences du médicament ont continué de se traîner les pieds et de minimiser les faits. Par exemple, l'Agence danoise du médicament a modifié l'information du produit pour l'etoricoxib (Arcoxia, un produit Pfizer) une semaine après la réunion de la FDA, de sorte qu'elle disait maintenant ceci : « Des études cliniques suggèrent que le groupe des inhibiteurs sélectifs des COX-2 pourrait être associé à un risque d'incidents thromboemboliques. ». Pas question ! Les termes *suggèrent, pourraient être* et *associés à* prouvent à quel point il est difficile pour les agences d'admettre les effets nocifs des médicaments quelles ont approuvés. Voici une version honnête : les études cliniques *ont montré* que le groupe des inhibiteurs sélectifs des COX-2 *augmentent* les incidents thromboemboliques. Prenez note que j'ai abandonné le *risque* de. Quand on a démontré un effet nocif dans des études randomisées, ce n'est plus un risque, c'est un effet bien réel. On ne parle pas de la chance de l'avantage, on parle de l'avantage et il faut en conséquence parler des effets nocifs. C'est tellement typique pour les régulateurs et les compagnies de recourir à un langage différent pour décrire ce qu'ils voient quand ils aiment ce qu'ils voient de celui auquel ils recourent

quand ils souhaitent continuer à se boucher les yeux.

Merck Danemark a dû accueillir avec empressement cet énoncé verbeux, vu que sa lettre aux médecins danois affirmait cinq jours plus tard que « les inhibiteurs sélectifs des COX-2 peuvent possiblement être associés aux incidents thromboemboliques ». Oh là là ! Merck venait tout juste de tuer plus de cent mille patients avec le Vioxx, mais n'avait même pas reconnu la relation de cause à effet qui avait été démontrée en disant que ces médicaments sont *possiblement associés à un risque.* Minimiser les faits indésirables trois fois en tout juste cinq mots est un tour de force.

En 2002, une méta-analyse commanditée par Pfizer était parue dans le *BMJ*[9] qui a montré comment il peut être dangereux de collaborer avec l'industrie, même pour un statisticien chevronné qui a fait un lot d'excellent travail pour la Collaboration Cochrane. L'article surprit plusieurs de ses collègues de Cochrane quand il parut. On prétendait que le celecoxib provoque moins d'incidents gastro-intestinaux graves et le résumé ne mentionnait que l'avantage relatif et non l'avantage absolu qui était beaucoup plus modeste. Les auteurs n'avaient retenu que les données trompeuses de six mois de l'étude CLASS qui était, de loin, la plus importante. Ce qui était le plus étrange, toutefois, était le fait que bien qu'on ait consacré plusieurs pages à la description minutieuse des incidents gastro-intestinaux comprenant plusieurs graphiques, il n'y avait *aucune donnée sur les thromboses, ce* qui rendait la revue complètement sans valeur.

Les auteurs, dont l'un provenait de chez Pfizer, expliquèrent que la revue était limitée à l'évaluation de la sécurité pour le tractus gastro-intestinal supérieur pour le motif que les études ne disaient rien des thromboses. Il s'agit là d'une excuse pitoyable. Il est irresponsable de ne rien dire du nombre des thromboses, compte tenu qu'il s'agit du plus grave des effets nocifs des inhibiteurs des COX-2. En outre, les cliniciens ont l'obligation de signaler immédiatement à la compagnie tous les effets secondaires indésirables et graves, ce qui signifie que la compagnie devait disposer de données sur les thromboses qu elle eût préférées ou pas, oublier. En fait, les thromboses sont déclarées dans l'étude CLASS et même en ne s'en tenant qu'aux seules données trompeuses à 6 mois, soit 4,3 % d'incidents indésirables graves avec le celecoxib et 4,2 % avec les

deux autres médicaments, c'est-à-dire aucun avantage du tout pour le celecoxib[2].

Les manipulations se sont révélées lucratives, comme toujours. Près de 30 000 tirés-à-part ont été achetés chez l'éditeur et en moins de deux ans après sa publication, l'étude CLASS avait été citée 169 fois et les ventes avaient progressé de 2,6 milliards de dollars à 3,1 milliards de dollars en une courte année[5]. La fraude du *JAMA* propagée à plusieurs méta-analyses a dû valoir des milliards pour la compagnie.

La décision de faire un rapport sur les données des six premiers mois a été prise plus tard, alors que l'étude était en cours. La compagnie aurait donc pu savoir d'avance que cela servirait le médicament de ne pas faire rapport sur l'ensemble des données. En réponse à ces critiques, les auteurs ont écrit que leur décision avait « été prise avant que l'analyse ne fût complétée »[10]. Cette explication est suspecte. Je suis certain que si *Pharmacia/Pfizer* fies deux autres auteurs de la méta-analyse n'ayant pas participé à l'étude, bien qu'ils recourent au « nous » dans leur réponse) avait pris cette décision plus tôt pendant la réalisation de l'étude, elle l'aurait dit. Et si la compagnie avait arrêté sa décision sans examiner les données, elle nous l'aurait dit puisque cela aurait renforcé sa crédibilité. Un autre problème est que dans l'étude CLASS les évènements indésirables n'étaient retenus que lorsqu'ils survenaient à l'intérieur de 48 heures de l'arrêt du médicament quand un patient quittait l'étude en raison des effets nocifs. Cette manière consternante de mener l'étude signifie que la compagnie pourrait avoir manqué plusieurs cas d'infarctus du myocarde et d'autres thromboses sous celecoxib.

D'autres mensonges encore. Un vice-président à la recherche clinique de Pharmacia aux États-Unis a prétendu en 2002 que les analyses et les résultats avaient été définis avant le lancement de l'étude et que l'étude CLASS était une étude singulière[11]. Les mensonges ont été rejetés avec véhémence par des chercheurs indépendants qui ont remarqué qu'aussi dans l'étude subséquente à l'étude CLASS, l'étude SUCCESS-1 de *Pharmacia,* la compagnie avait regroupé les résultats de plusieurs protocoles utilisant des médicaments de comparaison différents[12]. Les déclarations de Pharmacia furent aussi rejetées par le réviseur statistique de la FDA qui signala que *la compagnie avait effectué au moins 34 analyses de*

sous-groupes, analyses qui n'avaient pas été pré-spécifiées, en violation flagrante du protocole qui stipulait que le principal résultat devait montrer une différence statistiquement significative avant qu'on procède aux analyses de sous-groupes[7,13]. Comme ce fut le cas pour le Vioxx, des études prétendant n'avoir pas relevé un risque de thrombose se sont trouvées dans les périodiques spécialisés en cardiologie, par exemple l'*American Journal of Cardiology*[14].

Aussi tardivement qu'en 2009, Pfizer a osé tenter de nier les problèmes de ses médicaments. Elle commandita une étude en pratique générale, comparant le celecoxib avec d'autres AINS, en camouflant sa commandite en une invitation à une rencontre de chercheurs, stipulant que l'Université de Dundee commanditait la recherche[15]. Donc on ménagea une phase de rodage de deux semaines avant la randomisation pendant laquelle tous les patients recevraient du celecoxib, ce qui rendait l'étude invalide puisque les personnes incapables de tolérer le médicament n'étaient pas randomisées. Selon l'information transmise aux patients la preuve que le celecoxib augmentait la maladie cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux n'était pas concluante. Ce mensonge aurait dû inciter le comité d'éthique de la recherche à rejeter l'étude. J'ai un résumé du produit datant de février 2005 qui fait état des problèmes cardiovasculaires et une lettre de Pfizer adressée aux médecins qui reconnaît que le médicament les provoque et que le celecoxib ne devrait pas être prescrit aux patients souffrant de maladie cardiaque ischémique ou de maladie cérébrovasculaire.

En outre, en 2005, le US National Cancer Institute a publié une étude du celecoxib pour la prévention de l'adénome colorectal dans le *New England Journal of Medicine,* étude qu'on a dû interrompre avant son terme pour des motifs de sécurité, parce que le celecoxib augmentait significativement les incidents cardiovasculaires[16]. Puis, une méta-analyse effectuée par des chercheurs indépendants en utilisant des données de la FDA a montré en 2006 que le celecoxib double le nombre des crises cardiaques par comparaison avec le placébo[17]. Les auteurs avaient demandé des détails à Pfizer, mais Pfizer n'en fournit aucun.

Cela montre bien que la responsabilité d'effectuer des études devrait être retirée aux compagnies de médicaments. On les laisse

s'en tirer trop facilement avec leurs fraudes et leurs mensonges. Quand Merck retira le Vioxx du marché, en 2004, Pfizer saisit l'occasion immédiatement. Le jour d'après, la compagnie écrivit aux médecins danois que le celecoxib avait été utilisé chez plus de 50 millions de personnes dans le monde entier et que la compagnie avait révisé les études cliniques comptant plus de 400000 patients (c'est ce qu'on a écrit; je suppose qu'on voulait dire 40000...) et cela n'avait révélé aucun signe que le celecoxib augmente le risque d'effets secondaires cardiovasculaires. L'amende pour cette information erronée et sans pitié fut de 2 000[18] dollars.

Cinquante millions de personnes. Combien de morts par thrombose cela représente-t-il ? En recourant au même calcul que pour le rofecoxib (voir p. 226-227), on obtient 75 000 morts. De plus, le celecoxib a tué plusieurs milliers de patients par complications d'ulcère. Et cela ne vaut que jusqu'en 2004. Le médicament est toujours sur le marché.

Cela est semblable au nombre estimé des décès provoqués par le Vioxx. Je me demande pourquoi nos agences du médicament n'ont pas retiré le celecoxib et les autres AINS aussi dangereux? L'Agence danoise du médicament a cependant réagi. Elle retira le remboursement du celecoxib et des médicaments analogues un mois après le retrait du Vioxx, ce qui a sauvé bien des vies. Par comparaison avec 2003, l'utilisation du celecoxib n'était que de 10 % en 2005 et de 4 % en 2007.

Pfizer a continué à protéger ses médicaments plutôt que la vie des patients. Quatre jours avant que disparaisse le remboursement, la compagnie écrivit à tous les médecins du Danemark pour se plaindre en affirmant que cela créait un dilemme pour les médecins et constituait un recul pour les patients à qui l'on niait l'accès aux nouveaux médicaments. La lettre de Pfizer contenait un formulaire que les médecins pouvaient utiliser pour réclamer le remboursement au nom de patients individuels et la compagnie installa une ligne téléphonique séparée à l'intention des médecins désireux d'obtenir des conseils sur la conduite à tenir. La compagnie afficha aussi une publicité dans le *Journal de l'Association médicale danoise,* montrant une femme d'âge mûr dansant sur une table. En sous-titre le texte suivant : « La vie est trop longue pour soutenir la douleur. » J'ai reproduit la publicité dans un article publié dans le même pé-

riodique et ajouté : « Et trop courte pour mourir d'une crise cardiaque[19]. »

En dehors du retrait d'un médicament du marché, le retrait du remboursement est l'instrument le plus puissant dont disposent les autorités. Le comité responsable de ces décisions a reçu des lettres de plaintes remarquablement ressemblantes provenant de médecins de tout le pays, entreprise coordonnée par la compagnie. Un autre exemple des entreprises plus que douteuses de l'industrie du médicament.

Pfizer se préoccupait que ses fraudes puissent susciter quantité de poursuites et ses avocats harcelèrent non seulement le *JAMA* mais plusieurs autres éminents périodiques[20,21]. Plus de 3 000 poursuites ont été inscrites contre Pfizer alléguant que la compagnie avait mis en marché le celecoxib et le valdecoxib en prétendant qu'ils n'avaient pas les effets nuisibles des vieux AINS[20]. Pfizer obtint des mandats pour avoir accès à toutes les révisions par les pairs, les manuscrits refusés et les décisions éditoriales concernant les articles proposés à *JAMA* à propos des deux médicaments. Il est manifeste que tous ces documents ne pouvaient avoir quoi que ce soit à voir avec la conduite commerciale effroyable de Pfizer et le juge rejeta les mandats de Pfizer. Bien qu'on garantisse l'anonymat des pairs réviseurs, Pfizer demanda leur identité. Je me demande pourquoi. Pour les poursuivre en justice ou bien les harceler par d'autres moyens, par exemple en passant par leurs supérieurs (voir le chapitre 19) ?

Le mensonge habituel prit un autre tour en 2012 quand les avocats d'investisseurs accusèrent Pfizer d'avoir détruit des documents concernant la mise au point du celecoxib et du valdecoxib de mauvaise foi et d'avoir aggravé leur mauvaise conduite initiale en faisant de fausses déclarations au sujet de l'existence de banques de données centralisées[22]. Pfizer nia l'existence de banques de données électroniques contenant des millions de dossiers relatifs aux médicaments et que leur existence relevait de « l'imagination des plaignants ». Toutefois, des dirigeants de Pfizer allaient plus tard reconnaître que les banques existaient bel et bien et ont dû déposer des documents électroniques. Les avocats se sont aussi plaint qu'une équipe technique de Pfizer ait entrepris « deux projets de destruction des documents pendant que le cas était en litige ». En réponse,

les avocats de Pfizer déposèrent un nouveau mensonge: « Jamais Pfizer n'a induit en erreur, les plaignants à propos de l'existence des banques de données. »

Le marketing fait du tort

Une étude canadienne a montré que le bombardement des médecins avec des promotions de ventes à propos des inhibiteurs de COX-2 prétendant que ces médicaments ont moins d'effets néfastes sur le tractus digestif que les anciens AINS, aggrave le problème. Les ventes totales des AINS (y compris le celecoxib et le rofecoxib) ont augmenté et, vu qu'il y a maintenant plus de patients qui sont traités, la tendance à la baisse des admissions à l'hôpital pour des hémorragies gastro-intestinales s'est inversée à la *hauss*[23].

Les inhibiteurs du COX-2 sont des exemples de premier plan montrant que la recherche frauduleuse et le marketing frauduleux sont très nuisibles pour les patients et très lucratifs pour les compagnies et que nos périodiques les plus prestigieux ouvrent leurs pages à la tromperie. Un article de revue de 2002 du *New England Journal of Medicine* au sujet des coxibs était grossièrement fautif[24]. Les deux auteurs avaient des liens financiers avec les fabricants du Vioxx et du Celebrex et leur article était une publicité honteuse pour les médicaments allant même jusqua mentionner l'avantage non existant du Celebrex que la FDA avait interdit au fabricant de revendiquer[25]. Les effets nocifs des deux médicaments étaient repoussés de la manière la plus anti-universitaire qui soit. Je me demande le nombre de millions de dollars que le périodique a récoltés de la vente de cet article de revue complètement trompeur. La même année, les deux médicaments se trouvaient parmi les 10 meilleurs vendeurs aux États-Unis[25].

Si ce n'était la puissance du marketing, il serait bien difficile de comprendre la popularité des nouveaux médicaments. Le risque de consommer un nouveau médicament est bien plus grand que celui d'en consommer un plus ancien, puisqu'il faut du temps pour que les effets nocifs des nouveaux médicaments apparaissent. À titre d'exemple, l'inhibiteur de COX-2 lumiracoxib (Prexige de Novartis) fut autorisé par l'EMA en 2006 puis retiré du marché l'année suivante à la suite de problèmes graves du foie, y compris des décès.

Il n'a jamais été approuvé par la FDA.

Les AINS sont très dangereux. Même avant les inhibiteurs de COX-2, on a causé la mort sur une échelle terrible avec les AINS. Il a été estimé que 3700 décès surviennent chaque année au Royaume-Uni par complications des ulcères d'estomac chez les consommateurs d'AINS[26], ce qui correspondrait à environ 20 000 décès par an aux États-Unis.

En appui à cela, on a estimé en 1999 que plus de 16 000 Américains étaient morts d'ulcères d'estomac causés par les AINS, en gros le même nombre que ceux qui sont morts du SIDA[27]. Ce qui fait des AINS l'un des groupes de médicaments les plus létaux (voir le chapitre 21 sur les décès causés par les médicaments). La tragédie est que plusieurs de ces gens auraient pu avoir une bonne vie sans AINS mais le marketing avait piégé les médecins à utiliser les AINS pour virtuellement toutes les variétés de douleurs, avec la collaboration de rhumatologues « prostitués ». Une journaliste qui rédigeait un article sur le Vioxx et le Celebrex a appelé une société nationale de rhumatologues des États-Unis en 2000 pour parler à un expert qui n'était pas à la solde de l'une ou l'autre compagnie. On lui répondit qu'il n'y en avait pas[27].

Les gens qui disent la vérité se font punir (voir aussi le chapitres 13 et le chapitre 19). En 2002, un bulletin pharmaceutique espagnol indépendant écrivit que les soi-disant avantages du celecoxib et du rofecoxib étaient des fraudes scientifiques[28]. Merck poursuivit en justice tandis que Pfizer s'abstint peut-être parce cela risquait d'être un plus grand mal pour la compagnie. Merck a faussement rapporté le jugement du procès, jugement qui disait que l'article espagnol était correct, qu'il reflétait le débat portant sur l'éthique des publications en recherche médicale et qu'il faisait écho aux avertissements de la FDA à Merck en ce qui concernait l'information trompeuse sur les effets cardiovasculaires dangereux du rofecoxib dans les documents de promotion[29].

Merck déclara, six mois avant de retirer le Vioxx du marché que « MSD est entièrement engagé à respecter les normes les plus élevées d'intégrité scientifique, d'éthique et de la protection du bien-être de ses patients dans ses recherches. Nous avons une tradition de partenariat avec les meneurs de la communauté universi-

taire en recherche[30]. » Super! Dotons-nous d'encore plus de ces partenariats éthiques. Ils tuent souvent nos patients pendant que tout le monde s’enrichit.

Les Hell’s Angels pourraient peut-être s’en inspirer pour leurs relations publiques : « Nous sommes entièrement engagés à respecter les plus hautes normes d’intégrité, d’éthique et de protection du bien-être des citoyens quand nous vendons des stupéfiants. Nous avons une tradition de partenariat avec les forces policières. »

15. SUBSTITUER DES MÉDICAMENTS COÛTEUX AUX REMÈDES MOINS CHERS CHEZ LES MÊMES PATIENTS

Les études de familiarisation incitent faussement les médecins à prescrire de nouveaux médicaments coûteux plutôt que des médicaments moins dispendieux mais tout aussi efficaces sinon plus efficaces (voir le chapitres 8 et le chapitre 9). Les pires de ces études sont construites pour persuader les prescripteurs de changer le traitement de patients déjà bien traités avec un médicament plus ancien. Comme on paie les médecins pour chaque patient dont ils modifient le traitement, cette rétribution vient embrouiller le jugement clinique.

Novo nordisk fait passer les patients à l'insuline qui coûte cher

Les campagnes de changements de traitements sont parfois menées sans aucune prétention de recherche. On extrayait l'insuline du pancréas d'animaux jusque dans les années 1980 quand l'insuline biosynthétique humaine commença à remplacer les insulines animales, ce qui comportait des conséquences importantes sur le réseau de distribution sans aucun avantage clinique[1]. Pour surmonter ce problème de marketing, les premières campagnes mondiales de changement furent lancées. En 2006, Novo Nordisk a payé les assistants des médecins et une chaîne de pharmacies pour changer les médicaments des patients diabétiques en leur substituant des produits insuliniques coûteux mis au point par la société. Le gérant de district de Novo a écrit à ses vendeurs[2] :

> Notre objectif est d'obtenir 50 prescriptions additionnelles et plus par semaine dans chaque territoire… Si vous n'atteignez

pas cet objectif, demandez-vous si ces médecins avec lesquels vous entretenez des relations si cordiales ne se moquent pas de vous. Rappelez-leur tout le temps consacré, les échantillons, les repas, les programmes et les préceptorats que vous leur avez procurés, ou payés et obtenez qu'ils obtempèrent. Vous pouvez y arriver ! ! !

Pareilles actions sont illégales puisque les lois fédérales interdisent aux sociétés pharmaceutiques d'offrir aux médecins et aux pharmaciens des incitatifs pour les encourager à prescrire certains médicaments, mais ces crimes sont très efficaces. Pendant que les ventes d'insuline de Novo augmentaient de 364%, celles d'Eli Lilly ne croissaient que de 13 %. Les professionnels de la santé ont prévenu que les changements pour les nouveaux types d'insuline d'action plus rapide pouvaient se révéler dangereux et même mortels quand les patients n'étaient pas méticuleusement informés. Ce qui n'était pas toujours le cas. Certains patients s'en sont d'abord aperçus quand ils reçurent le nouveau médicament à la pharmacie[7].

Une autre campagne de remplacement commença quand l'insuline humaine fut remplacée par des analogues de l'insuline émanant du génie génétique à plusieurs fois le coût[1]. Les rapports de la compagnie pour 2010 montre que l'insuline glargine, l'analogue ayant le mieux réussi, a aidé à procurer à Sanofi-Aventis des ventes d'insuline de près de 5,1 milliards de dollars en comparaison de 4,7 milliards de dollars pour Novo et de 3,1 milliards de dollars pour Eli Lilly. Toutefois, les analogues de l'insuline comportent peu davantage pour la plupart des gens souffrant du diabète de type 2 sauf pour ceux qui présentent des épisodes pénibles d'hypoglycémie[1].

En 2012, un article du *BMJ* relatait que Novo avait recruté près de 360000 patients pour des « études » discutables[3]. La plupart des études ont été menées dans des pays à revenus faibles ou moyens, en dépit du fait que les patients pourraient avoir du mal à se procurer de l'insuline plus dispendieuse. En Inde, la nouvelle insuline était neuf fois plus coûteuse que l'insuline humaine. L'une des études était dépourvue d'un groupe de comparaison et d'une question bien définie et ses résultats étaient très peu plausibles, parce que presque personne n'avait signalé d'hypoglycémie. Il est manifeste que quand on souhaite apprendre quelque chose au sujet d'une nouvelle

insuline, des centaines de milliers de patients ne sont pas nécessaires mais on a besoin d'un groupe de comparaison recevant l'ancienne insuline. Certains des « résultats » de Novo ont été publiés mais provenant d'analyses de sous-groupes dotés de résultats positifs, avec la collaboration de coauteurs ou l'assistance de la compagnie pour la rédaction[1]. Les médecins étaient rémunérés ce qui pourrait constituer des ristournes. Tout le monde s'enrichit pendant que les plus pauvres des patients paient l'addition, ce qui ne saurait constituer un exemple de ces « partenariats éthiques » entre l'industrie et les médecins dont on entend tant parler.

Astrazeneca fait passer des patients à la coûteuse oméprazole

La puissance de l'argent pour corrompre le jugement des médecins est peut-être magnifiquement illustrée par les stéréo-isomères. Habituellement, il n'y a qu'une des deux moitiés, qui sont des images en miroir l'une de l'autre, qui soit active mais quand le brevet arrive à son expiration, la compagnie peut breveter la moitié active, un truc appelé « éterniser » ou « encore moi ». Nos lois sur les brevets sont vraiment bizarres puisqu'elles permettent cela, ce qui ne profite qu'à la compagnie, sans aucun gain pour la société.

L'inhibiteur de la pompe à protons oméprazole (Losec, Prilosec), utilisé pour traiter les ulcères d'estomac et les maux associés, était le médicament le plus vendu dans le monde à la fin des années 1990. Quand le brevet expira en 2001, AstraZeneca avait extrait la moitié la plus active dotée de son propre nom chimique, l'ésoméprazole (Nexium). Les versions génériques de l'oméprazole étaient prêtes à arriver sur le marché à un prix bien plus bas que le Losec, et dans un monde rationnel, tous les patients auraient dorénavant été traités avec la version moins coûteuse de l'oméprazole. Mais ce n'est pas ce qui s'est passé. AstraZeneca eut recours à des méthodes illégales pour éloigner la concurrence[4]. Elle a abusé de sa position dominante sur le marché ; elle a menti aux avocats des brevets, aux bureaux des brevets et aux tribunaux dans plusieurs pays sur la date à laquelle l'oméprazole avait reçu, à l'origine, son autorisation de mise en marché, ce qui interdisait aux manufacturiers de médicaments génériques de mettre leurs capsules en mar-

ché.

AstraZeneca exhiba des études boiteuses prétendant démontrer que le Nexium était légèrement meilleur que le Losec. Plutôt que de comparer des doses équivalentes, AstraZeneca compara 40 mg de Nexium à 20 mg de Losec, ce qui constitue une dose beaucoup plus grande[5]. Il est ridicule de « faire la preuve » qu'une chose est bien meilleure que la même chose. Quand je bois quatre bières plutôt qu'une, ma lucidité sera plus affectée mais cela ne signifie pas qu'une bière est plus forte qu'une bière. AstraZeneca réalisa une méta-analyse de trois études de la même farine montrant que plus de patients souffrant de reflux gastro-œsophagien étaient guéris par le dosage élevé que par le dosage plus faible, après quatre semaines de traitement[5]. Le résultat était présenté avec un risque relatif de 1,14, ce qui ne veut rien dire. En conséquence, j'ai refait la méta-analyse et trouvé une différence de risque de seulement 0,08. Ainsi, en traitant 13 patients (=1/0.08) avec la forte dose, un patient de plus aurait un effet, à un coût près de 30 fois plus élevé.

Trente fois ! Il semblerait impossible de trouver un médecin qui accepterait d'utiliser pareil médicament, mais les médecins sont disposés à faire presque n'importe quoi, peu importe la stupidité de la situation, pendant qu'ils prétendent que l'information qu'ils reçoivent de l'industrie pharmaceutique leur est précieuse (voir le chapitre 9). La violente attaque du bon sens par AstraZeneca a réussi, aidée par une série de techniques douteuses de marketing extrêmement coûteuses. La compagnie a dépensé 500 millions de dollars aux États-Unis pour sa campagne en une seule année[6]. Cinq cents millions de dollars pour vendre un médicament 30 fois plus coûteux qu'un médicament contenant exactement le même ingrédient actif. Quel gaspillage.

En Allemagne, AstraZeneca lança des études de familiarisation et un quart de tous les omnipraticiens ont collaboré au canular et été rémunérés pour commencer le traitement de patients au Nexium et prendre note de ce qui se passait[7].

Les essais de familiarisation ont augmenté le budget allemand des médicaments de 1 milliard d'euros en 2008[8]. Les compagnies paient aux médecins jusqu'à 1000 euros par patient ; les patients ne donnent pas un consentement éclairé ; et les compagnies

d'assurance paient les médicaments. Cela ressemble au paiement de ristournes, mais la corruption des médecins est légale en Allemagne quand ils travaillent en pratique privée[9]. Les médecins en pratique privée (environ le tiers de tous les médecins) qui acceptent jusqu'à 10000 euros en argent comptant des compagnies pharmaceutiques − ou des cadeaux comme des ordinateurs, de l'équipement et même des vacances − ne seront pas poursuivis pour corruption. La Cour suprême de l'Allemagne a statué en 2012 que les compagnies pharmaceutiques ne peuvent pas être pénalisées pour avoir payé des médecins en pratique privée afin qu'ils prescrivent leurs médicaments. Le cas à l'origine de ce jugement mettait en cause un représentant pharmaceutique qui payait en argent comptant les médecins, des sommes équivalant à une ristourne de 5 % pour chaque produit qu'ils prescrivaient. L'explication officielle de la compagnie était que cet argent constituait une rémunération pour des présentations de formation mais ces séminaires n'ont jamais été tenus. Ce qui était encore plus étonnant, le chef de l'Association médicale allemande, Frank Ulrich Montgomery, partageait l'opinion de la cour selon laquelle les droits des médecins de pratiquer leur profession en toute indépendance, devaient être protégés. Il ajouta que la couverture médiatique du cas faisait partie d'un plus grand agenda secret visant à ternir la réputation des médecins. Je doute que les médias soient meilleurs en matière de flétrissure de la réputation des médecins que ne le sont les médecins eux-mêmes.

AstraZeneca fut « créative » au Danemark aussi, vendant le Losec aux hôpitaux pour seulement 1 % de son prix, alors que les patients avaient à payer le plein prix, une fois sortis de l'hôpital. La compagnie utilisa le même stratagème avec le Nexium, qu'on vendait à 2 % de son prix. En raison de ces astuces, les hôpitaux sont maintenant contraints d'utiliser les mêmes médicaments que ceux qu'on préfère à l'extérieur de l'hôpital.

Il y a quelques années, j'ai discuté des médicaments pour traiter les ulcères avec un gastroentérologue d'expérience dans une réunion. Il croyait fermement que le Nexium était un meilleur médicament que le Losec et il utilisait en conséquence le Nexium. Je ne parviens pas à comprendre cela. Mes collègues sont-ils stupides ou corrompus ? Je ne peux pas voir d'autres possibilités. Près de la moitié de ceux qui sont traités avec des inhibiteurs de la pompe à

protons n'ont aucune indication[10], et la dépense pour ces médicaments était, globalement, de 10 milliards de dollars en 2006. Il est difficile pour les patients d'arrêter parce que l'utilisation de ces médicaments dérègle l'homéostasie hormonale. Cela entraîne une production excessive d'hormones réactives, ce qui peut provoquer des symptômes gastriques graves quand on interrompt le traitement brusquement[11].

Le phénomène du rebond est un problème concernant plusieurs de nos médicaments et il est souvent interprété à tort, comme signifiant que les patients requièrent une augmentation du dosage ou bien la prise du médicament la vie durant, alors que la meilleure option est de réduire progressivement le dosage ou bien de ne consommer le médicament qu'au besoin, par exemple quand on souffre de brûlures d'estomac. C'est le phénomène du rebond qui explique qu'on soit confronté à une épidémie de pilules du bonheur (voir le chapitre 17).

Pfizer a fourni l'exemple le plus bizarre de « l'encore moi ». Aricept (donepezil) était le plus gros joueur dans le marché lucratif du traitement de la maladie d'Alzheimer avec plus de 2 milliards de dollars de ventes annuelles pour les seuls États-Unis[12]. Quatre mois avant l'expiration du brevet, la FDA a approuvé une nouvelle dose, donepezil 23 mg, qui serait protégée par un brevet pendant trois années de plus alors que les vieux dosages de 5 mg et 10 mg ne le seraient plus. La publicité s'adressait aux patients et comportait des énoncés mensongers mais l'escroquerie a fonctionné.

On aurait pu espérer que les gens étaient assez astucieux pour prendre ou bien 20 ou 25 mg du médicament pour épargner de l'argent, mais non. Et la FDA nous laissa tomber encore une fois. Ses propres réviseurs médicaux et ses statisticiens étaient opposés à l'approbation parce que la dose de 23 mg ne procurait aucun avantage clinique significatif alors quelle provoquait plus d'effets secondaires néfastes, particulièrement les vomissements prolongés. Les réviseurs ont ajouté que cet effet néfaste pourrait mener à la pneumonie, aux hémorragies digestives massives, à la rupture de l'œsophage et au décès[13]. Cela n'impressionna pas le directeur de la division neurologie de la FDA, qui ignora l'avis de ses scientifiques.

J’utilise maintenant un langage plus rude ! Pour l’amour du ciel, qu’est-ce qui se passe ? Nous savons que la grande industrie pharmaceutique est mauvaise[14], mais qu’en est-il de nos agences du médicament ? Pourquoi prennent-elles le parti de compagnies pharmaceutiques corrompues et malhonnêtes ?

16. LE GLUCOSE SANGUIN ÉTAIT CORRECT, MAIS LES PATIENTS SONT MORTS

> *L'histoire de la rosiglitazone est une histoire de mort, d'âpreté au gain et de corruption. La confiance entre patient et médecin, chercheur et participant, ou entre auteur et rédacteur est sapée quand les fondations sur lesquelles on établit les preuves sont aussi grossièrement méprisées.*
>
> Éditorial, The Lancet[1]

La FDA a autorisé la rosiglitazone (Avandia) en 1999 en dépit du fait qu'il survenait plus d'évènements cardiaques thrombotiques avec le médicament qu'avec le placebo ou des comparateurs actifs (risque relatif 1,8 avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 0,9 à 3,6)[2].

Le réviseur de la FDA avait ajusté pour la durée du traitement ce qui avait abaissé le risque relatif à 1,1. Toutefois, comme on le disait sur la note comprise dans l'emballage, le médicament augmentait le cholestérol LDL de 19 %, ce qui expliquait ses effets délétères pour le cœur. Le médicament ezetimibe a été autorisé en 2002 sur la foi d'une réduction de 15 à 18% du cholestérol LDL, ce qu'on pensait être bénéfique pour le cœur. C'est ainsi que l'abaissement du cholestérol LDL de 15 à 18 % *sans* aucune preuve d'un avantage clinique a mené à l'autorisation de mise en marché dans un cas alors qu'une augmentation du même ordre de grandeur *avec* la preuve clinique d'un effet nocif ne convainquit pas la FDA de rejeter la rosiglitazone. Une autre illustration du fait que les agences de réglementation du médicament échouent à protéger la santé publique.

En Europe, l'EMA était tellement inquiète quelle commença par rejeter le médicament pour l'approuver l'année suivante sans disposer de nouvelle information. La justification de cette

volte-face n'est pas manifeste, mais Silvio Garattini membre du comité de l'EMA a décrit comment les compagnies font appel à des meneurs d'opinions qu'elles paient pour donner des présentations favorables aux médicaments aux réunions des comités[3].

Un membre du comité a raconté au *BMJ* avoir été contacté par des membres influents de la communauté du diabète qui l'ont incité à approuver le médicament « miracle ». Selon l'opinion de Garattini, il n'y avait aucun besoin pour ce médicament puisqu'on disposait déjà de bien des médicaments qui faisaient à peu près la même chose[3]. Il expliqua que les études de longue durée qu'on exige après l'autorisation de mise en marché sont très profitables pour les fabricants qui ont les meilleures raisons du monde de se traîner les pieds dans la réalisation de ces études de telle manière que les brevets soient parvenus à leur expiration quand paraîtraient les résultats défavorables. Une stratégie encore meilleure est d'ignorer cette exigence et, en réalité, le tiers seulement des exigences de la FDA pour des études de pharmacovigilance post-mise en marché sont réalisées[3].

En 1999, la compagnie alors connue sous le nom de SmithKline Beecham, a complété une étude dans laquelle on a relevé plus de problèmes cardiaques avec la rosiglitazone qu'avec le pioglitazone, mais selon un courriel interne : « Ces informations ne doivent pas être connues de qui que ce soit en dehors de GSK[3,4]. » Au lieu de publier ces résultats, la compagnie a consacré les onze années qui suivirent à tenter de les camoufler[4]. Mary Anne Rhyne, un porte-parole de GlaxoSmithKline, déclara que la compagnie n'avait pas fait paraître les résultats de son étude parce « qu'ils ne fournissaient aucune information nouvelle qui soit significative[4] ». Il appert qu'ils le faisaient pour Glaxo, puisque ces résultats ont convaincu la compagnie d'éviter toute nouvelle comparaison !

En 2004, l'OMS alerta Glaxo à propos d'événements cardiaques et la compagnie décida de réaliser une méta-analyse qui confirma cette alerte, méta-analyse qu'on fit parvenir à la FDA et à l'EMA en 2006. Toutefois, aucune des agences ne rendit publiques ces informations en raison de la propriété des informations relatant les résultats d'études réalisées par les compagnies[3]. Cette interprétation absurde de la propriété des données et des résultats n'est pas seulement contradictoire avec la déontologie, mais elle est aussi

erronée, puisqu'elle contrevient aux principes fondamentaux de l'Union européenne (voir le chapitre 11)[5]. Aussi longtemps qu'on laissera les régulateurs croire leurs propres sottises et faire passer le profit avant la survie des patients, les compagnies continueront à faire « la promotion énergique de leurs produits espérant quelles pourront gagner un milliard de dollars avant qu'on ne découvre le pot aux roses » comme l'a si bien dit Jerome Kassirer, l'ancien rédacteur en chef du *New England Journal of Medicine*[6]. La rosiglitazone était le deuxième médicament de Glaxo le mieux vendu, rapportant environ 3 milliards de dollars par année et Glaxo se comporta comme les revendeurs de drogues dans la rue, ayant pu prévenir le public des dangers de son médicament mais ne l'ayant pas fait.

En 2006, Glaxo expédia une nouvelle analyse à la FDA, comptant cinq nouvelles études qui confirmaient les effets nocifs mais, encore là, la FDA négligea d'en avertir les patients et leurs médecins[2]. Peut-être que la FDA a été induite en erreur par une étude d'observation que Glaxo avait soumise, étude réalisée par un chercheur à gages et qui n'avait montré aucune augmentation du risque ? Toutefois, Glaxo avait soigneusement évité de signaler à la FDA ce que cette étude avait montré quand on comparait la rosiglitazone à la pioglitazone. Cette comparaison montrait que la rosiglitazone entraînait plus d'admissions à l'hôpital pour infarctus du myocarde que la pioglitazone[2]. Je considère que cette omission est une inconduite scientifique, compte tenu du fait que Glaxo savait déjà que la pioglitazone est un meilleur médicament.

La rosiglitazone était dorénavant le médicament antidiabète le plus vendu dans le monde, mais en 2007 le ciel tomba sur la tête de Glaxo. En vertu d'un règlement à l'amiable découlant d'une fraude de la compagnie liée au paroxétine (voir le chapitre 18)[3,7], on exigea de Glaxo quelle affiche les résultats de ses études cliniques sur un site Internet. Cela permit aux chercheurs indépendants Steven Nissen et Kathy Wolski de procéder à un examen minutieux de la rosiglitazone. Leur méta-analyse de 2007 portant sur 42 études dont 27 n'avaient jamais été publiées, a montré que le médicament provoquait des crises cardiaques et entraînait de la mortalité cardiovasculaire[5,8,9].

Les médicaments anti-diabète sont censés abaisser la mortalité

cardiovasculaire et non pas l'augmenter mais, comme on l'a déjà dit, cette nouvelle époustouflante n'était pas une nouvelle pour Glaxo[10]. La compagnie le savait depuis près de huit ans, mais n'avait prévenu ni les autorités régulatrices ni le public. Trois années plus tard, le comité des finances du Sénat des États-Unis a publié un rapport d'enquête sur la rosiglitazone de Glaxo comptant 334 pages, dans lesquelles les courriels internes et les documents corporatifs permettent d'avoir une perspective très rare sur le fonctionnement d'une grande compagnie pharmaceutique[9].

Nissen et Wolski ont proposé leur méta-analyse au *New England Journal of Medicme* le 1er mai 2007. Le manuscrit a été soumis à la révision par les pairs et deux jours après, un réviseur universitaire contrevint aux règles de protection de la confidentialité et envoya le manuscrit par télécopieur à Glaxo[9]. En dépit du caractère confidentiel du manuscrit, Glaxo le distribua à plus de 40 scientifiques et cadres supérieurs de la société[12]. Le 8 mai, le directeur de la recherche de Glaxo reconnut que la FDA et Glaxo elle-même en étaient arrivées à la même conclusion au sujet de l'augmentation du risque associé à la rosiglitazone que la méta-analyse soumise pour publication[11]. Pourtant, dès le lendemain, Glaxo tira de sa liste des principaux mensonges qu elle appelait « messages principaux » et déclara que la méta-analyse était fondée sur une preuve incomplète et que la société était fortement en désaccord avec les conclusions de l'étude.

Déjà, le 10 mai, quatre scientifiques et cadres de Glaxo rencontrèrent Steven Nissen après avoir sollicité cette rencontre[9]. Comme Glaxo avait déjà menacé John Buse (voir le chapitre 19) Nissen a décidé d'enregistrer secrètement la rencontre. À cause de la méta-analyse de Nissen, Glaxo avait décidé de lever l'aveuglement pesant sur les données collectées dans son étude RECORD qui était en cours, étude que l'EMA avait exigée que la compagnie effectue en raison des préoccupations liées à la sécurité cardioasculaire qui étaient apparues lors de l'approbation du médicament en 2000[3]. Un courriel interne suggérait que si le comité universitaire et indépendant de direction de l'étude refusait de publier des résultats intérimaires, la compagnie leur dirait que « la décision avait été prise et qu'ils n'avaient qu'à s'en accommoder[11] ». Glaxo a fini par convaincre le comité de direction qu'une analyse

intérimaire devrait être publiée, mais le comité ne savait pas que Glaxo avait déjà brisé la confidentialité des données deux semaines plus tôt. Le comité était convaincu que cetait sa décision de lever l'aveuglement relatif à l'étude et de publier des résultats.

Lors de la rencontre avec Nissen, un cadre déclara: « Supposons que l'étude RECORD soit terminée demain et que le rapport de cotes soit 1,12[9]. » Ce commentaire a été énoncé quatre jours avant que la compagnie prétende avoir levé l'aveuglement de l'étude et quatorze jours avant que le comité de direction fut prié d'approuver la levée de l'insu. Le rapport de risque qu'on publia était presque identique à 1,11.

Commandités par Glaxo, Philip Home et ses collaborateurs ont publié ce qu'ils ont appelé une « analyse intérimaire non planifiée » dans la version électronique du *New England Journal of Medicine,* seulement deux semaines après que Nissen et Wolski eurent fait paraître leur méta-analyse dans le même périodique, le 14 juin. Glaxo est parvenue à publier une grande étude portant sur 4 447 patients suivis pendant 4 ans, sept semaines après avoir appris l'existence d'une méta-analyse menaçant la survie de son produit. Généralement les compagnies pharmaceutiques mettent de cinq à dix années pour publier des résultats qu elles n'aiment pas, quand elles décident de les publier. Les compagnies sont donc certainement capables de réagir rapidement en cas d'une urgence médicamenteuse.

Qu'est-ce qui a bien pu décider le *New England Journal of Medicine* à publier une analyse intérimaire improvisée provenant d'une étude en voie de réalisation, de la publier si rapidement et de l'accepter en dépit de sa construction lamentable (par exemple, les médicaments à l'étude n'étaient même pas cachés) ? Un scientifique de la FDA, Thomas Marciniak, a dit que la FDA n'aurait pas trouvé acceptable la mise en œuvre de cette étude[3]. Mon opinion sur cela est que le périodique est beaucoup moins exigeant pour les études provenant de l'industrie qu'il ne l'est pour les autres types de recherche et qu'il a laissé corrompre son intégrité par la grande industrie pharmaceutique pour des gains financiers (voir les chapitres 5, 6,13 et 14).

On dénombrait huit auteurs. L'un était de Glaxo et les sept

autres étaient des « consultants » à la solde de la société[11]. Ils ont parlé de « circonstances exceptionnelles » (sans préciser en quoi elles consistaient, à savoir qu'un de leurs camarades avait volé le manuscrit de Nissen), ce qui les avait contraints à rendre publics des résultats intérimaires qu'ils considéraient comme « non-concluants »[12]. Il est incroyable et scandaleux que le *New England Journal of Medicine* les ait laissés s'en tirer avec cette pantalonnade. Nulle part on explique au lecteur ce qu'étaient « ces circonstances exceptionnelles » et les rédacteurs n'exigèrent pas des auteurs qu'ils l'expliquent dans leur article. Quand les résultats définitifs furent publiés dans le *Lancet* deux ans plus tard[13], ils paraissaient faux[9]. Le taux des attaques cardiaques était moindre que le tiers du taux obtenu dans une étude du même type de la pioglitazone et l'article prétendait que la rosiglitazone avait été donnée pendant 88% de la période de suivi, ce qui était impossible sur le plan mathématique compte tenu des autres informations disponibles sur l'étude[9].

Depuis les années 1950, la FDA exige des sociétés pharmaceutiques quelles fournissent tous les rapports individuels concernant des participants à leurs études. Cela rend possible la ré-analyse de chaque cas pour vérifier comment les codes ont été utilisés, ce qui permit à Marciniak d'examiner méticuleusement les données de l'étude RECORD[3]. L'EMA avait accepté l'observation de la société selon laquelle le risque de complications était identique, soit 14,5 % pour la rosiglitazone et 14,4 % pour le médicament de comparaison[3]. Pourtant, quand Marciniak étudia 549 rapports de cas, il trouva une foule de cas de problèmes cardiaques qui manquaient favorisant de cette manière la rosiglitazone dans une proportion de quatre pour un[3,14]. Pour un patient, on releva 1438 pages tandis que pour la plupart des 4 500 autres patients, on comptait plusieurs centaines de pages ce qui faisait de la révision de tous les rapports de cas, un travail colossal[3]. Marciniak en tira la conclusion que les rapports de cas constituent une partie essentielle pour comprendre une étude et il trouva que la rosiglitazone augmente le risque cardiovasculaire dans l'étude RECORD aussi, contredisant ce que montraient les résultats manipulés par Glaxo.

Il importe de noter que Marciniak rappela que « même en présence d'une répartition aveuglée, la référence préjugée dans la répartition des cas et des données de la part des chercheurs et des

responsables des sites qui ne sont pas aveuglés peut provoquer des erreurs systématiques dans les taux d'évènements[14] ».

L'importance de cet énoncé ne saurait être trop soulignée. Le commanditaire a accès aux données et sait qui reçoit quel médicament et connaît la sélection faussée des « cas ambigus » à faire réviser par un comité indépendant, ce qui constitue un motif important pour se méfier des études réalisées par les fabricants (voir aussi le chapitre 5).

De graves soupçons avaient déjà été exprimés. L'éditorial qui accompagnait la publication intérimaire de l'étude RECORD mentionnait que l'étude avait trouvé un taux exceptionnellement bas d'évènements dans une population à risque élevé de diabétiques et signalé que l'explication la plus probable de ce phénomène était la validation incomplète des évènements[15]. Les éditorialistes ont aussi signalé que la rosiglitazone augmentait le risque de crise cardiaque de la même manière que les statines abaissant les lipides sanguins réduisaient ce risque.

Pourtant, comme toujours, la FDA ne voulut rien savoir. Selon des documents rendus publics par le Sénat, un cadre supérieur de la FDA, John Jenkins, directeur du bureau de l'agence pour les nouveaux médicaments, préférait continuer à exposer les patients au risque. Il prétendait à l'interne, que la rosiglitazone devait rester sur le marché et a tenu la compagnie bien informée du débat qui survenait au sein de son agence. Selon un témoignage rendu à huis clos, un cadre supérieur de la compagnie écrivit ce qui suit après avoir parlé à Jenkins : « Il est manifeste que le bureau des nouveaux médicaments tente de trouver le discours minimal qui permettra de satisfaire le bureau de la sécurité des médicaments ». Dans ce témoignage, Rosemary Johann-Liang, une ancienne responsable du bureau de la sécurité des médicaments qui avait quitté la FDA après qu'on l'eut sanctionnée pour avoir recommandé que les avertissements de risque cardiaque de la rosiglitazone soient renforcés, a dit des conversations de Jenkins avec GlaxoSmithKline que « cela ne devrait pas survenir » et elle suggéra que « la population devrait juger de la qualité de la direction de la FDA ».

La rosiglitazone fut retirée du marché européen en septembre 2010 tandis que la procédure d'évaluation de la FDA continua de se

révéler poisseuse. En juillet 2010, la FDA convoqua une nouvelle réunion de son comité conseil pour décider si le médicament devait rester sur le marché. C'était cinq mois après la parution du rapport accablant du Sénat, lequel n'empêcha aucunement les cadres supérieurs de la FDA de continuer à commettre des infamies. Dans un geste sans précédent, la FDA invita à la réunion d'autres personnes qui avaient participé à une réunion analogue en 2007 mais qui ne faisaient plus partie du comité consultatif[16]. La plupart de ces gens avaient voté en faveur du maintien du médicament sur le marché en 2007 et leur ajout, à la réunion de 2010 a déplacé un vote favorisant le retrait du marché vers un vote favorisant le maintien sur le marché, ce que souhaitait la FDA.

Le scandale continua de s'étendre. En 2009, Glaxo lança l'étude TIDE, prévue pour se terminer en 2015[10]. C'est une étude qui viole l'éthique puisqu'elle compare la sécurité cardiovasculaire de la rosiglitazone à celle de la pioglitazone, alors que la compagnie sait que la rosiglitazone augmente le risque d'infarctus du myocarde par comparaison à la pioglitazone[10]. En outre, l'information donnée aux patients qu'on sollicitait pour participer à l'étude était sérieusement trompeuse, ce qui la rend incompatible avec l'éthique[17]. Parce que les médecins américains et européens n'aiment pas recruter des patients, Glaxo décida d'exploiter les pays en voie de développement[2], mais en 2010, le contrôleur des médicaments de l'Inde, arrêta l'étude. Deux officiers de sécurité de la FDA suggérèrent eux aussi d'arrêter l'étude parce qu'elle était incompatible avec l'éthique et constituait un acte d'exploitation et de retirer la rosiglitazone du marché parce quelle provoquait 500 crises cardiaques et 300 cas d'insuffisance cardiaque par mois aux États-Unis[11]. On n'en fit rien pour commencer puis la FDA arrêta l'étude[17].

La même année, Glaxo a eu le culot de dire dans une déclaration au *BMJ* que l'étude RECORD avait montré que son médicament fonctionnait aussi bien que les médicaments de comparaison[3]. Glaxo a aussi affirmé qu'une étude face à face démontrerait que la rosiglitazone n'augmente pas le risque d'infarctus du myocarde et que l'information suggérant quelle le fait « n'est pas scientifique »[18]. Les mensonges de Glaxo sont hors proportions.

En 2010, Steven Nissen publia « Émergence et déroute de la

rosiglitazone » dans un éditorial en ligne du périodique *European Heart Journal.* Le directeur de la recherche et du développement de Glaxo, Moncef Slaoui, écrivit au périodique que l'éditorial de Nissen était truffé de représentations erronées et de spéculations qui échappaient au domaine d'un débat scientifique conforme aux usages. « Nous sommes en désaccord profond avec plusieurs points importants de l'éditorial, plus particulièrement ceux qui impliquent une conduite malhonnête de la part de GSK[19]. » Slaoui a demandé que le périodique retire l'éditorial de son site Internet et de ne pas l'imprimer tant « que le Journal n'aura pas fait enquête sur ces énoncés erronés et sur les allégations non corroborées. Quand le Journal ne recula pas et publia l'éditorial dans sa version imprimée, Slaoui prétendit « qu'il n'y avait eu absolument aucune tentative de censurer l'éditorial ». Glaxo a prétendu que la méta-analyse de Nissen était une hypothèse que ne confirmaient pas des preuves plus récentes et beaucoup plus solides obtenues à la suite d'études prospectives et de longue durée d'évènements cardiaques[20]. Foutaise absolue ! Une méta-analyse des études randomisées est la preuve la plus fiable dont nous disposions et n'est pas une hypothèse ; elle fournit la preuve définitive. Glaxo a aussi ajouté que « l'Association américaine du cœur et la Fondation du Collège américain de cardiologie avaient déclaré que les données justifiant qu'on préfère la pioglitazone à la rosiglitazone étaient insuffisantes ». Le cas échéant, cela ne fait que montrer a quel point ces organismes sont devenus corrompus. Ils devraient être les premiers à s'inquiéter d'un médicament qui provoque des crises cardiaques.

Alors, qu'est-ce qui fit la FDA quand elle refusa de réduire le nombre des décès survenant chez les diabétiques en refusant de retirer le médicament du marché comme on le fit en Europe ? Elle publia des avertissements sans signification, la méthode habituelle pour paraître faire quelque chose[21]. Elle stipula que la rosiglitazone ne devrait être utilisée que chez les patients déjà sous traitement avec ce médicament et chez les patients dont le glucose sanguin n'était pas contrôlé avec d'autres médicaments et qui, après consultation auprès de leur médecin, ne souhaitaient pas prendre de la pioglitazone.

Peut-on voir ce qui cloche dans cet avertissement ? Il y a au moins quatre problèmes. Au premier chef, pourquoi faudrait-il

qu'un patient continue à consommer un médicament nuisible pour le seul motif qu'il le consomme déjà ? Je pense que les patients préféreraient un médicament moins toxique étant donné qu'on ne sait jamais quand la crise cardiaque surviendra.

En deuxième lieu, on ne consomme pas des médicaments pour contrôler le sucre dans le sang mais pour abaisser le risque des complications du diabète comme les attaques cardiaques. Donc, cessez le médicament immédiatement peu importe ce que raconte la FDA!

Troisièmement, compte tenu du fait que les endocrinologues tenaient ce médicament pour une excellente percée, ce n'était peut-être pas génial de conseiller aux patients de consulter leur « professionnel de la santé ». En vérité, il a été démontré que les médecins qui touchent du fric des manufacturiers de rosiglitazone sont beaucoup plus enclins à en recommander la consommation que ne le sont les autres médecins, et ce, même après que la FDA eut averti de ses effets nuisibles sur le système cardiovasculaire[22].

Quatrièmement, pour quelle raison vraisemblable un patient ne voudrait-il pas recourir à la pioglitazone quand ce médicament semblait moins dangereux (voir ci-dessous) ?

L'entêtement de la FDA est une menace considérable sur la santé publique. Dès 2009, même les endocrinologues les plus fortement stipendiés par l'industrie (voir le chapitre 8) s'étaient réveillés et une conférence de concertation des associations américaines et européennes du diabète a recommandé à l'unanimité de renoncer à l'utilisation de la rosiglitazone[2].

Ces évènements sont tellement bizarres qu'ils suscitent des questions embarrassantes. Se pourrait-il qu'un cadre supérieur de la FDA ait reçu un paquet d'argent de Glaxo dans un compte bancaire secret ou bien encore dans une valise, sans laisser aucune trace ? Compte tenu des ventes colossales de la rosiglitazone, même 100 millions de dollars en pots-de-vin ne seraient que menue monnaie. Je ne dis pas que c'est arrivé mais si cela ne s'est pas passé, comment expliquer cette suite d'évènements peu plausibles ? Par des considérations futures ?

Les bizarreries ne s'arrêtent même pas là. Le risque de crise cardiaque sous rosiglitazone semble augmenté de près de 80 % et,

en 2010, la FDA a décidé que les études de médicaments contre le diabète devraient montrer que le risque d'incidents cardiaques devrait être manifestement moindre que 80 %[23]. Il est proprement incroyable d'admettre ce degré de risque puisqu'on consomme des médicaments contre le diabète pour réduire le risque cardiovasculaire et certainement pas pour en autoriser une certaine augmentation.

L'asymétrie et l'inconstance des décisions réglementaires sont dangereuses pour les patients. En 2007, il y avait au sein du comité consultatif de la FDA, un accord presque unanime sur le fait que la rosiglitazone augmentait le risque cardiovasculaire ce qui n'empêcha pas le comité de recommander que le médicament reste sur le marché. S'il y avait eu le même accord unanime concernant les effets nuisibles du médicament au moment où l'on a demandé son autorisation de mise en marché, cette autorisation n'aurait pas été accordée[24].

Les déclarations stipulant qu'une agence du médicament estime que les avantages d'un médicament compensent amplement ses effets secondaires indésirables, qu'on entend sans cesse quand surviennent les problèmes, comme ce fut le cas pour la rosiglitazone en 2007[24], ne servent à rien. Il n'est pas facile de comparer les avantages aux effets indésirables puisqu'ils ne sont pas mesurés sur la même échelle et qu'on ne dit jamais comment l'agence en est venue à ses conclusions, lesquelles semblent avant tout conçues pour être des déclarations de convenance destinées à réduire la pression exercée sur l'agence et à protéger les copains de l'industrie et leurs puissants alliés parmi les politiciens.

Les avertissements insignifiants de la FDA concernant la rosiglitazone sont des exemples typiques. Quand on analyse le texte des avertissements inclus dans les emballages, on voit à quel point ils peuvent être illogiques et invraisemblables. Pendant plusieurs années, je me suis moqué de l'avertissement général stipulant qu'un médicament doit être consommé avec prudence pendant la grossesse. Comment peut-on faire cela ? Ou bien on consomme un médicament ou bien on ne le fait pas. J'ai conservé un dépliant de Janssen-Cilag datant de 1998, une époque où mes enfants ont souvent été infestés d'oxyures (vers intestinaux) ce qui imposait à toute la famille d'être traitée. Le dépliant stipulait que l'utilisation du

mebendazole (Vermox) pendant la grossesse et l'allaitement devrait toujours procéder de la consultation avec un médecin puisqu'on n'avait pas d'expérience à propos de la consommation de ce médicament dans ces circonstances. Bien bel avis ! Qu'est-ce que le médecin était censé faire ? Dans ce cas, le médecin c'était mon épouse ou moi puisque nous sommes tous les deux médecins. Elle n'était pas enceinte, mais si elle l'avait été, nous aurions tous les deux préféré vivre avec un prurit anal à courir un risque inconnu de donner naissance à un enfant malformé.

La pioglitazone provoque de l'insuffisance cardiaque, mais elle est toujours sur le marché pour le motif qu'on la croit moins dangereuse que la rosiglitazone[11]. Toutefois, des questions graves concernant la conduite de la recherche ont aussi été soulevées pour ce médicament. Une grande étude, l'étude PROactive portant sur 5 238 patients et dans laquelle on a comparé la pioglitazone à un placebo n est pas parvenue à montrer un avantage significatif (P = 0,10) pour son résultat principal, qui était un assemblage de différents malheurs cardiovasculaires[25]. C'était là le vrai résultat. Le médicament ne fonctionne pas. Le protocole de l'étude avait été publié et l'on y précisait que ce résultat avait été retenu parce que l'objectif de l'étude était d'évaluer les effets d'ensemble sur la maladie macro vasculaire[26]. Toutefois, quand on publia les résultats de l'étude dans le Lancet, il s'y trouvait un nouveau résultat composé, lequel assemblait des patients qui étaient décédés ou bien qui avaient eu une crise cardiaque non létale ou un accident vasculaire cérébral, résultat pour lequel le P était 0,03. On l'a appelé le principal résultat secondaire de l'étude bien qu'il n'avait pas été mentionné dans le protocole.

Plusieurs observateurs ont commenté cette anomalie et les auteurs, qui comprenaient deux personnes appartenant aux commanditaires, Eli Lilly et Takeda, se sont défendus en disant que le nouveau résultat composite avait été introduit dans le plan final d'analyse statistique qui avait été rendu public en mai 2005 et expédié à la FDA[27]. Ils ont aussi dit qu'il était légitime de changer les résultats visés pendant le déroulement d'une étude pourvu que le changement ait été décidé « avant toute connaissance des données dépouillées de leur insu par les chercheurs ». Pour finir, ils stipulèrent que « le comité exécutif de PROactive n'était au courant

d'aucun résultat de l'étude avant qu'on lève l'insu de l'étude, le 25 mai 2005 ».

Je n'hésite pas à faire l'avocat du diable ici puisque nous savons ne pouvoir faire confiance aux compagnies pharmaceutiques. Les dernières visites des participants de l'étude ont été complétées en janvier 2005, quatre mois avant que le plan d'analyse soit modifié et qu'un nouveau résultat soit inventé. Les deux compagnies étaient représentées aux comités administratif et de coordination de l'étude. En outre, les arguments des auteurs de la défense étaient formulés dans un vocabulaire soigneusement choisi, comme s'ils avaient été révisés par des avocats. Se pourrait-il qu'un statisticien de la compagnie ait pu avoir accès aux données à l'insu des chercheurs universitaires avant qu'on leur « suggère » un nouveau plan d'analyse ?

Pareil scénario n'est pas que spéculation. Comme on l'a signalé au chapitre 5, nous avons analysé 44 protocoles d'études commanditées par l'industrie et avons trouvé qu'il était clairement stipulé dans 16 de ces protocoles que le commanditaire avait accès aux données qui s'accumulaient pendant la réalisation de l'étude[28]. Qui sait dans combien il y a eu d'autres études où le nombre des commanditaires avaient eu accès aux données, tout en ayant la présence d'esprit de ne pas l'avoir inscrit dans le protocole ? Cela trahit une manière erronnée d'effectuer les études et ne fait pas partie des circonstances que l'industrie pharmaceutique souhaite faire connaître au monde, puisqu'on en a fait mention dans une seule des 44 publications.

Si cela était aussi le cas pour l'étude PROactive, tous les énoncés de la lettre au Lancet auraient quand même pu être corrects sur le plan technique. Les chercheurs auraient pu ne pas perdre leur insu et le comité administratif aurait pu ne rien savoir des résultats. Mais le statisticien de la compagnie connaissait probablement les résultats parce que cette étude comportait un conseil de surveillance des données et de la sécurité, dont la mission était de donner l'alerte s'il survenait des irrégularités pendant qu'on réalisait l'étude.

Pour des motifs manifestes, on doit se méfier de ces compagnies qui ne complètent leur plan d'analyse statistique qu'une fois qu'un grand lot des informations ont été collectées. L'incitatif à la

tricherie est colossal et comme on l'a déjà dit, la différence entre une analyse honnête des données et une analyse moins rigoureuse peut valoir des milliards sur le marché mondial. Personne ne devrait se surprendre que la tricherie soit très commune bien quelle ait été difficile à divulguer jusqu'à maintenant parce que les protocoles des études étaient confidentiels. Nous sommes parvenus à avoir accès à des protocoles soumis à un comité d'éthique de la recherche de Copenhague, ce qui nous a permis d'étudier l'importance de la tricherie en relation avec les résultats prédéfinis[29]. Nous avons relevé 102 protocoles, comprenant tant des études commanditées par l'industrie (environ les trois quarts) que des études commanditées par d'autres sources qui avaient toutes fait l'objet de publication. À notre étonnement, au moins un des résultats prédéfinis dans le protocole avait été changé dans 63 % des études. Et dans 33 % des études un nouveau résultat avait été introduit dans le rapport publié, bien qu'il n'ait pas existé dans le protocole de l'étude. Mais venons-en à la pire partie :

> Pas une seule publication ne reconnut que les résultats prédéfinis avaient été changés !

Le motif pour lequel cela est si désastreux pour la crédibilité des études est qu'il y a souvent plusieurs résultats, qu'on peut subdiviser ou bien encore combiner, ce qui augmente sensiblement les chances de frapper dans le mille. Imaginons qu'on fasse feu sur plusieurs cibles qui se superposent partiellement. Même quand on est mauvais tireur, il existe de bonnes chances qu'on parvienne à tirer près du centre de l'une des cibles. Quand on veut tricher, il suffit de dire que la cible qu'on a atteinte est aussi celle qu'on visait. Pour faire mieux, on peut détruire toutes les autres cibles avant d'inviter le public à voir quel tireur superbe on est. L'élimination des autres cibles correspond au fait de ne pas parler des résultats prédéfinis dans le protocole, une autre mauvaise habitude courante des études cliniques. Nous avons trouvé qu'au moins 71 % des études comptaient au moins un résultat dont on ne parlait pas et dans ces études, une médiane de quatre résultats d'efficacité et de trois résultats impliquant des effets nocifs manquaient dans les publications[29].

Nous avons publié d'autres articles révélateurs portant sur notre cohorte de protocoles de recherche. Par exemple, nous avons

trouvé des écarts inexpliqués entre les protocoles et les articles publiés portant sur les calculs de la taille des échantillons (18/34 études), les procédures de gestion pour les écarts du protocole (19/43), des données manquantes (39/49), l'analyse primaire des résultats (25/42), des analyses de sous-groupes (25/25) et des analyses ajustées (23/28)[30]. Des analyses intérimaires ont été décrites dans 13 protocoles mais mentionnées dans seulement cinq publications en découlant.

Il est manifeste qu'on ne peut pas se fier aux rapports de recherche et qu'il faut avoir accès tant aux protocoles complets qu'aux données brutes. L'EMA est d'accord. Le scandale de la rosiglitazone a contraint le nouveau directeur de l'EMA, Guido Rasi, à avouer en 2012, que l'agence se devait de faire l'analyse des données brutes plutôt que d'accepter les informations groupées présentées par les sociétés pharmaceutiques à la recherche d'une autorisation de mise en marché[31].

Parlant de statistiques, il existe un autre aspect obscur de l'étude PROactive. Le rapport de l'étude fait état de 14 cas de cancer de la vessie survenant chez ceux qui ont consommé le médicament et de 6 cas survenant chez ceux qui étaient assignés au placebo. La différence n'était pas significative au plan statistique (P = 0,07) ce qui permettait aux représentants et vendeurs de la compagnie de ne pas en tenir compte[32]. Toutefois, quatre ans plus tard, il s'avéra qu'un des cas du placebo était bénin et la différence entre 14 et 5 est significative sur le plan statistique (P = 0,04). Le motif pour lequel ce résultat est douteux est que de telles « erreurs » favorisent toujours la compagnie qui contrôle l'analyse des données et la rédaction du rapport.

Un dernier point que les glitazones illustrent si bien est qu'on ne peut pas s'en remettre à des résultats de substitution. La rosiglitazone et la pioglitazone réduisent le glucose sanguin de la même manière et toutes deux augmentent le risque d'insuffisance cardiaque. Toutefois, alors que la rosiglitazone augmente manifestement les incidents cardiovasculaires, l'effet d'ensemble de la pioglitazone est beaucoup moins certain[24,25,33]. En 2011, quatre membres du comité de l'EMA qui avait à gérer une demande d'autorisation d'une pioglitazone générique ont donné une opinion divergente : « Il est impossible de définir une sous-population de

diabétiques pour qui les avantages de la pioglitazone sont supérieurs à ses risques[33]. »

Quelquefois, les chercheurs rapportent qu'ils ont validé un résultat de substitution. Ne les croyez pas parce que cela est impossible à faire. Tous les médicaments ont des effets multiples et nous ne pouvons pas en choisir un et prétendre qu'il nous apprendra ce que nous souhaitons savoir. Par exemple, tant la rosiglitazone que la pioglitazone augmentent le poids corporel et les fractures tandis que la rosiglitazone a un effet indésirable sur le cholestérol LDL, des effets qui n'ont rien à voir avec leur effet sur le glucose[15,25]. Dans l'étude PROactive, la pioglitazone a augmenté le poids corporel de 4 kg par comparaison avec le placebo, un résultat dépourvu d'avantages pour des patients souffrant de diabète[25]. Il était aussi inquiétant que pour l'ensemble des 62 patients traités avec la pioglitazone, un patient était admis à l'hôpital pour insuffisance cardiaque, une maladie grave. En 2011, la FDA a alerté que la pioglitazone « *pourrait* être associée à une augmentation du risque de cancer de la vessie »[34]. Et c'est reparti: *pourrait* être associéé à une augmentation du risque. Trois termes nébuleux en sept mots. Les agences du médicament ne sont pas capables de reconnaître le mal causé par les médicaments quelles ont approuvés. La pioglitazone fait plus que doubler l'incidence du cancer de la vessie et a été retirée du marché en France pour ce motif, en 2001[35]. Quand je bois du whisky ou quand je fais l'amour, je ne peux pas dire que cela pourrait être associé à une chance augmentée de bien-être. Cela fait du bien.

La troglitazone (Rezulin) a été retirée du marché au Royaume-Uni en 1997 et aux États-Unis en 2000 parce quelle *pouvait être associée* à une augmentation du risque d'insuffisance hépatique. Désolé ! Je voulais dire quelle cause l'insuffisance hépatique[3] ! Elle a été autorisée en dépit des doutes à propos tant de son efficacité que de sa sécurité[36] mais le médecin expérimenté de la FDA qui avait fait la révision du médicament a été déplacé à la demande de la compagnie, Parke-Davis, avant que le comité de révision tienne son vote[37]. (Je comprends très bien votre colère maintenant que vous avez vu tant de fraude et d'abus de pouvoir qui nuisent et font mourir des patients, mais c'est exactement pour ces motifs que j'ai écrit ce livre : réveiller les gens et les sensibiliser sur

ce qui se passe. Le pire reste à venir, dans les deux prochains chapitres traitant des médicaments en psychiatrie). Parke-Davis a triché le comité consultatif en disant que le risque de toxicité pour le foie était comparable à celui du placebo et que des informations additionnelles provenant d'autres études confirmaient que le risque de lésions au foie était « très, très similaire »[38]. Quand la compagnie produisit ces informations additionnelles une semaine après l'autorisation, elles montraient un risque substantiellement plus grand du médicament par comparaison au placebo. Selon son habitude, la FDA réagit avec une fausse correction. Elle recommanda des épreuves mensuelles de fonction hépatique qui ont très rarement été réalisées, par exemple chez seulement 1 % des patients après quatre mois[39]. Mais, ce qui est plus grave c'est de postuler malgré les conséquences tragiques que des épreuves de fonction hépatique soient capables de prévenir l'insuffisance hépatique[37].

Une autre affaire d'escroquerie pure. Quand les cas de lésions graves du foie ont commencé à s'accumuler, Parke-Davis a resserré les critères de « ce qui était anormal » pour ceux qui étaient traités avec son médicament mais pas pour ceux qui étaient traités au placebo, ce qui camouflait le vrai risque à la FDA[38]. Quand un nouveau comité de révision réévalua le médicament, en mars 1999, il vota à 11 contre 1 pour le garder sur le marché, mais 9 des 10 médecins qui ont fait rapport sur la sécurité étaient des consultants rémunérés par la compagnie[37]. Existe-t-il quelque chose que la FDA ne permet pas ?

En Europe, Glaxo Wellcome retira le Rezulin du marché du Royaume-Uni après seulement trois mois à cause des signalements croissants de lésions au foie et Glaxo ainsi qu'une société japonaise qui avaient mis au point le produit retirèrent leur demande d'autorisation de mise en marché dans 26 autres pays[38].

À la FDA, par contre, l'histoire continua, d'une manière aussi désolante que d'habitude : intimidation des scientifiques qui alertaient au sujet du médicament et protection du médicament par les cadres supérieurs[39]. David Graham signala que le médicament augmentait le risque d'insuffisance hépatique par un facteur de 1 200 alors que la compagnie, soutenue par neuf experts notoires du diabète qu'on a plus tard reconnus être à la solde de la compagnie, prétendirent que l'incidence n'était que de 1 pour 100000.

J'admire grandement des gens qui, comme Graham, contre vents et marées, s'incrustent à la FDA pour faire ce qu'ils peuvent afin de protéger les patients quand la plupart des gens avec le cœur à la bonne place auraient fui en hurlant une institution comme celle-là.

Parke-Davis a continué à mentir. Elle écrivit aux médecins américains que Glaxo Wellcome avait temporairement suspendu sa mise en marché et qu elle n'avait d'expérience qu'avec 5 000 patients, bien que la décision de Glaxo était fondée sur les cas d'insuffisance hépatique du monde entier, y compris ceux qui étaient survenus aux États-Unis[38]. La compagnie rassura aussi les médecins en leur disant que les nouveaux rapports n'avaient pas indiqué un plus grand potentiel d'effets nocifs graves que ce qu'on avait déjà estimé.

Au même moment, le NIH (National Institute of Health, des États-Unis) a effectué une étude pour voir si la troglitazone pouvait empêcher les bien-portants de devenir diabétiques. Le directeur de sa division du diabète, Richard Eastman, écrivit aux médecins qui avaient recruté des patients que la décision de Glaxo était apparemment une décision de commercialisation et que le NIH était à l'aise avec la continuation de distribution de la troglitazone. Eastman avait touché plus de 78000 dollars de la compagnie à titre de consultant de Parke-Davis, mais quand cela fut révélé dans un journal, ni son patron ni l'universitaire qui dirigeait l'étude n'y virent aucun problème[38]. Six mois après la lettre rassurante d'Eastman, un enseignant bien-portant mourut d'une insuffisance hépatique fulgurante et des tests réguliers du foie n'auraient pu empêcher cette tragédie. À ce moment, le NIH abandonna la troglitazone dans son étude, mais le médicament resta sur le marché américain pendant près de deux années. Pourquoi ? Pourquoi trois années plus longtemps aux États-Unis qu'au Royaume-Uni ?

Des chercheurs indépendants ont épargné à la FDA un autre scandale concernant le diabète. La muraglitazar a un mécanisme d action semblable à celui des glitazones et un comité de la FDA en recommanda l'approbation. Toutefois, des chercheurs indépendants qui avaient analysé les données d'études soumises à la FDA ont trouvé que Bristol-Myers Squibb et Merck avaient fait des analyses défectueuses et que le médicament était nuisible[40,41]. Les présenta-

tions des compagnies au comité consultatif avaient conclu qu'il n'y avait pas d'augmentation significative du risque de mortalité ou d'incidents cardiaques avec la muraglitazar. Toutefois, on constata que l'augmentation du risque du résultat composé du décès, de la crise cardiaque et de l'accident vasculaire cérébral et 1' augmentation par un facteur de 7 du risque d'insuffisance cardiaque (bien qu'avec un large intervalle de confiance) avaient doublé. Le médicament augmentait le poids et l'œdème, comme le font les glitazones. La loi d'accès à l'information rendit possible l'évaluation indépendante, ce qui sauva bien des vies. Bien que la FDA ait déjà préparé la lettre d'approbation, elle refusa d'autoriser le médicament sur la foi de cette analyse.

Je n'ai aucun doute à propos de ce que je devrais faire s'il m'arrivait d'avoir un diabète de type 2. Je mangerais moins et ferais plus d'exercices. Ce sont là des interventions très efficaces, les meilleures dont nous disposions en tenant compte du fait quelles ne tuent pas. Pourtant quand l'association sans but lucratif américaine du diabète annonça sur son site Internet que la gestion du diabète exigeait plus que le seul contrôle du sucre sanguin, notamment la pression sanguine et le cholestérol, il n'y avait aucune mention des meilleures interventions, soit la perte de poids et l'exercice[42]. Peut-être parce que ces soi-disant organisations sans but lucratif à la tête de cette initiative disposaient de nombreux commanditaires corporatifs : AstraZeneca, Aventis, Bristol-Meyers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck/Schering-Plough, Monarch, Novartis, Pfizer et Wyeth.

Si je décidais de prendre un médicament, ce serait le metformine, vieux et très peu coûteux et qui, au contraire des autres médicaments, réduit la morbidité cardiovasculaire et la mortalité par toutes les causes, et provoque même une légère perte de poids. C'est manifestement le meilleur médicament qu'on a introduit au Royaume-Uni en 1958, au Canada en 1972 mais pas aux États-Unis avant 1995[44]. Peut-être que cela en dit long sur le capitalisme débridé et les services de santé des États-Unis que la FDA ait été si rapide à autoriser des médicaments coûteux et nuisibles alors que le médicament, le meilleur et le moins coûteux a été autorisé si tardivement (voir aussi le chapitre 21).

L'intensité avec laquelle le domaine du diabète a été corrompu

rend malade. La Société d'endocrinologie des États-Unis est censée être une société savante pour les médecins spécialistes du diabète, mais elle invite les compagnies à « investir dans le marché des maladies endocriniennes en partenariat avec la Société d'endocrinologie » qui offre « l'accès à toute la gamme des endocrinologues qu'elles souhaitent joindre... selon leurs besoins[37] ». Cela me donne la nausée. La première consigne de pratique de la Société consistait à recommander le dosage de la testostérone chez tous les hommes de plus de 50 ans et aussi de traiter même quand le dosage n'était pas abaissé quand les symptômes suggéraient qu'il pût y avoir une insuffisance hormonale[37]. J'ai encore la nausée. Il s'agit là d'une recommandation épouvantablement dangereuse, puisque la testostérone augmente le risque de cancer de la prostate et parce qu'il n'y a jamais eu d'étude de dépistage qui pourrait dire si cette recommandation est plus nuisible qu'utile. Pareille étude n'est pas nécessaire présentement. Je suis pas mal certain que le dépistage de la « testostérone abaissée », peu importe ce que cela peut signifier, est nuisible. Je ne comprends pourquoi mes collègues se sont délestés de leur gros bon sens ; l'argent ne peut pas être si important, particulièrement pour des gens qui sont déjà très riches. C'est vraiment de l'avidité.

NOVO NORDISK TENTE D'INTIMIDER UN PÉRIODIQUE SCIENTIFIQUE

En 2011, des chercheurs universitaires ont publié un article dans *Gastroenterology* dans lequel ils ont fait état d'une augmentation des risques de pancréatite et de cancer du pancréas chez les diabétiques traités avec deux médicaments analogues au glucagon. Ces auteurs avaient exploité le registre des effets secondaires indésirables des médicaments de la FDA et réalisé une étude fort bien construite. Leurs résultats étaient convaincants et restaient aussi compatibles avec les expériences chez l'animal et avec une révision réalisée par la Commission des médicaments de l'Association médicale d'Allemagne qui avait trouvé 11 rapports de cancer du pancréas avec l'un des médicaments ce qui était un nombre exceptionnellement élevé par comparaison avec d'autres médicaments du diabète[45].

L'étude a été publiée sur le site Internet du périodique en février 2011, où l'on a précisé qu'il s'agissait d'un manuscrit non modifié accepté pour publication mais qui restait sujet à révision stylistique, mise en page et révision de l'épreuve avant de paraître dans sa configuration définitive.

Novo Nordisk avait un médicament analogue au glucagon du type peptide-1 sur le marché, le liraglutide (Victoza) et son directeur de la recherche, Mads Krogsgaard Thomsen écrivit une lettre de six pages au rédacteur en chef, intitulée « Analyse controversée et potentiellement litigieuse à paraître dans *Gastroenterology* ». La lettre se terminait par la phrase: « Au nom de Novo Nordisk, pour garantir la meilleure information aux patients et au public, nous conjurons *Gastroenterology* de retenir la parution de l'article d'Elashoff et collaborateurs jusqu'à ce qu'on ait pu en confirmer les conclusions dans une analyse statistique indépendante. »

Il n'y avait pas de menace de poursuite mais tout rédacteur en chef sait que lorsqu'on menace les ventes d'une société, elle fourbit ses armes et, la poursuite est toujours possible. La rédaction retira donc l'article qu'on a publié dans la version imprimée du périodique en juillet 2011, après que les auteurs eurent révisé leurs données et soient parvenus aux mêmes conclusions[46].

Il est ahurissant qu'une société pharmaceutique intimide une publication scientifique. La parution sur le site Web d'un périodique est une publication et selon le comité international des rédacteurs de périodiques médicaux, un périodique ne devrait jamais retirer un article de son site Web[47]. Les lecteurs ont le loisir de réagir dans des lettres à la rédaction et des corrections peuvent être affichées au besoin. Ce fut une erreur de la rédaction de retirer l'article. Il est essentiel de résister aux méthodes de fiers-à-bras et de protéger la liberté de la recherche universitaire sans laquelle le progrès de la connaissance va dépérir. Il ne faut pas se laisser intimider par les menaces de poursuites quand on a travaillé honnêtement la connaissance; il importe d'en attester. Les éléphants sont souvent menaçants mais il est rare qu'ils attaquent.

Les gestes de Novo deviennent particulièrement absurdes quand on tient compte des faits. Quand Novo a sollicité l'autorisation de mise en marché de son médicament, deux phar-

macologues et un réviseur en sécurité clinique de la FDA ont exprimé des inquiétudes sérieuses au sujet de la liraglutide[48]. La réviseure en sécurité clinique a exprimé dans son rapport qu elle ne recommandait pas l'autorisation de mise en marché parce que: « Aux États-Unis, il existe déjà 11 classes de médicaments autorisés pour le contrôle de la glycémie dans le diabète de type 2 Le besoin de nouveaux traitements pour le diabète de type 2 n'est donc pas assez urgent pour imposer qu'on tolère une incertitude significative en relation avec des inquiétudes graves au sujet de risques sérieux. »

On a autorisé le Victoza en janvier 2010 en dépit de la recommandation contraire des conseillers de la FDA. Le directeur du Bureau d'évaluation des médicaments II de la FDA, Curtis Rosebraugh, a écarté les critiques et expliqué : « Plusieurs commanditaires peuvent introduire un médicament par un marketing responsable, leurs entreprises sont à buts lucratifs et les pressions pour gagner un revenu sont très fortes. En outre, pour la plupart des classes de médicaments, il se trouve des médicaments similaires en voie d'élaboration chez les concurrents, ce qui augmente la pression d'en tirer un profit avant que la concurrence soit plus forte. » Sydney Wolfe de l'organisme Public Citizen a dit de cette intervention qu'elle était de celles qu'on attendrait du commanditaire d'un médicament ou bien encore de Wall Street, mais certainement pas d'un cadre supérieur de la FDA.

En juin 2011, Novo alerta tous les médecins des États-Unis sur les effets indésirables de Victoza. La FDA l'avait exigé après qu'une étude eut montré que les médecins faisaient trop peu de cas des effets nocifs provoqués par ce médicament[49]. La FDA signala que le médicament pouvait provoquer des tumeurs de la thyroïde et la pancréatite, laquelle est un facteur de risque pour le cancer du pancréas. Elle ajouta aussi que ce médicament ne devrait pas servir de premier traitement jusqu'à ce qu'on ait complété d'autres études et elle requit qu'on évalue la sécurité cardiovasculaire et qu'on mette sur pied un registre du cancer pour étudier l'incidence du cancer de la thyroïde et d'autres cancers[50].

En avril 2012, Public Citizen soumit à la FDA une pétition réclamant le bannissement du Victoza[51]. Des expériences avaient montré que les souris génétiquement prédisposées au cancer du pancréas, présentaient ce cancer plus rapidement que d'habitude en

réponse à l'un des médicaments glucagon mimétiques de type peptide-1.

Je crois que les chercheurs universitaires avaient raison et qu'on verra le retrait du marché du Victoza en raison des dommages qu'il provoque. Tout comme tant d'autres médicaments du diabète qu'on aurait dû retirer mais qu'on n'a jamais retirés comme le tolbutamide (voir le chapitre 10) et la rosiglitazone aux États-Unis.

17. LA PSYCHIATRIE, PARADIS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Il n'existe probablement pas d'autre domaine de la médecine dont la documentation scientifique soit aussi en contradiction avec les données brutes.

David Healy, psychiatre[1]

Abandonner la détermination de l'existence de la maladie mentale aux seuls psychiatres, c'est comme confier la détermination de la validité de l'astrologie aux seuls astrologues professionnels Les gens ne sauraient remettre en question les postulats fondant leur occupation, compte tenu de l'importance des enjeux émotifs et financiers qu'ils y détiennent.

Judi Chamberlin, ancienne patiente[2]

J'ai consacré la plus grande partie de ma vie professionnelle à évaluer la qualité de la recherche clinique et je crois quelle est particulièrement pauvre en psychiatrie. Les études commanditées par l'industrie sont publiées d'une manière sélective, tendent à être de court terme, conçues pour favoriser le médicament et montrent des avantages tellement minuscules qu'ils sont probablement incapables de jamais avoir préséance sur les dommages à long terme.

Marcia Angell, ancienne rédactrice en chef du New England Journal of Medicine[3]

La psychiatrie est le paradis de l'industrie pharmaceutique parce que les définitions des troubles psychiatriques sont vagues et faciles à manipuler[2,4]. Les éminences de la psychiatrie sont donc exposées à un risque élevé de corruption et, en effet, les psychiatres encaissent plus d'argent des manufacturiers de médicaments que les médecins de n'importe quelle autre spécialité[5,6]. Ceux qui encaissent le

plus d'argent tendent à prescrire plus souvent des antipsychotiques aux enfants[5]. Les psychiatres sont aussi plus fréquemment « éduqués » aux frais de l'industrie pharmaceutique que tout autre spécialité[7].

Cela comporte des conséquences désastreuses pour les patients. Le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM) de l'Association américaine de psychiatrie (APA) est désormais très mauvais, tellement qu'Allen Frances, qui a présidé le groupe de travail ayant mis au point le DSM IV (lequel fait la liste des 374 aspects différents de la maladie mentale, une augmentation par rapport aux 297 aspects du DSM III)[2] croit que la responsabilité de définir les maladies mentales devrait être retirée des mains de l'APA[4]. Frances a averti que le DSM V pourrait déclencher de multiples nouvelles fausses épidémies non seulement en raison du fric de l'industrie mais aussi parce que les chercheurs font des pressions pour qu'on reconnaisse mieux les maladies sur lesquelles ils travaillent. Il attira l'attention sur le fait que le DSM IV avait déjà créé trois fausses épidémies en raison de critères diagnostiques trop englobants; le déficit d'attention et le trouble hyperactif (DATH), l'autisme et le trouble bipolaire de l'enfant.

Selon Frances, les nouveaux diagnostics sont aussi dangereux que les nouveaux médicaments : « Nous avons des procédures remarquablement cavalières pour définir la nature de conditions susceptibles de mener au traitement de dizaines de millions de gens avec des médicaments dont ils n'ont peut-être pas besoin et qui les feront souffrir[4]. » Les agences de réglementation des médicaments ne devraient pas s en tenir à la seule évaluation des nouveaux médicaments, mais devraient aussi surveiller comment on crée les nouvelles maladies. La confusion et l'incompétence sont si élevées que le DSM IV ne parvient même pas à définir ce qu'est un trouble mental[2]. J'ai souligné en italique certaines des parties les plus ambigües de la définition :

> *Un type de comportement cliniquement significatif ou un syndrome psychologique* survenant chez une personne et qui se trouve associé à la détresse (p. ex. un symptôme douloureux) ou une incapacité (p. ex. l'entrave d'un ou de plusieurs domaines d'action) ou bien encore à *l'augmentation signifi-*

cative du risque de souffrir, de mourir, de devenir infirme ou bien de perdre une partie significative de sa liberté. En outre, ce syndrome ou ce type de comportement ne doit pas être strictement *une réponse attendue et socialement acceptée* à un événement particulier comme le décès d'un proche bien aimé. Peu importe sa cause initiale, *il doit être couramment tenu* pour être la manifestation d'un *dérèglement* du comportement, de la psychologie ou de la biologie d'une personne. Ni le comportement déviant ni les conflits survenant d'abord entre la société et la personne ne constituent des troubles mentaux à moins que la déviance ou le conflit ne soient *des symptômes d'un dérèglement* de la personne.

Il serait facile d'améliorer toute cette ambiguïté et toute cette subjectivité pour arriver à une définition plus substantielle et plus significative. Le DSM résulte d'une concertation, ce qui en fait un document qui n'est pas scientifique. Le Collège royal des médecins ne sollicite pas d'opinions sur son site Web à propos du diagnostic du cancer du sein et « les vraies sciences ne décident pas de la nature et de l'existence des phénomènes quelles étudient avec les votes à main levée de gens ayant des conflits d'intérêts et la commandite de l'industrie pharmaceutique[8] ». Jusqu'en 1974, l'homosexualité était considérée comme une maladie mentale et 61 % des psychiatres votèrent pour qu'on la retire de cette liste, pour ne retenir qu'un élément nommé homosexualité dystonique de l'ego pour ceux qui tolèrent mal la condamnation par autrui de leur orientation sexuelle!

La psychologue Paula Caplan a participé à la mise à jour de la quatrième édition du DSM et elle s'est débattue pour en expurger les concepts les plus ridicules[2]. En 1985, l'APA décida d'introduire le trouble masochiste de la personnalité s'appliquant aux femmes battues par leur conjoint. Caplan et ses collègues estimaient que la contrepartie correcte pourrait être le trouble machiste de la personnalité pour désigner les mâles violents, mais ils durent s'accommoder du trouble dominateur de la personnalité avec idées délirantes. Ils suggérèrent au comité de l'APA que ce diagnostic vaudrait quand un homme remplirait six de quatorze critères, dont le premier était l'« incapacité d'établir et d'entretenir des relations interpersonnelles significatives ». Le président, Allan Frances,

demanda quelle était la documentation empirique relative à ce trouble et ajouta que ce serait une folie d'ouvrir les écluses pour accommoder de nouveaux diagnostics dépourvus de fondements. Un commentaire significatif compte tenu de ce qu'on trouvait déjà dans le DSM-III.

Les gens qui élaborent le DSM ont de lourds conflits d'intérêts et la création de plusieurs diagnostics signifie de très bonnes affaires de toutes natures comprenant célébrité et fortune pour ceux qui atteignent le sommet[2]. Mais est-ce que cela aide les gens de se faire étiqueter ? Certains d'entre nous nous rappelons du syndrome de dysfonction cérébrale minimale qu'on a jeté à la face de millions de parents, ce qui ne pouvait que nuire, puisqu'il n'y avait rien qu'on puisse faire peu importe la nature du problème, à supposer qu'il y en eût un. D'autres diagnostics élastiques qu'on peut utiliser avec la plupart des bien-portants comprennent, le trouble de l'opposition défiante de l'enfant, et le trouble de la personnalité autodéfaitiste pour les femmes.

Poser sur les femmes l'étiquette du trouble dysphorique prémenstruel pourrait les empêcher d'obtenir un emploi ou d'avoir la garde de leurs enfants advenant un divorce[2]. Quand on a testé les critères de ce diagnostic, on se trouva incapable de distinguer les femmes atteintes de symptômes prémenstruels marqués des autres femmes. Même pour ces dernières, les hommes donnaient des réponses ressemblant à celles données à l'égard des femmes qui souffraient de symptômes graves. Mais qui s'en préoccupe ?

Manifestement pas la FDA. Elle autorisa l'antidépresseur d'Eli Lilly, le Prozac (fluoxétine) pour cette fausse maladie que les psychiatres américains eurent le culot d'appeler dépression[9]. *Lilly* poussa l'audace jusqu'à rebaptiser le médicament Sarafem, lequel était du Prozac habillé en rose et lavande[10]. Il est passablement ironique de recourir au rose pour symboliser une pilule qui ruine la vie sexuelle des gens (voir plus bas). Comme les hommes ont les mêmes symptômes, il semblerait correct de les traiter eux aussi. En Europe, il était interdit à *Lilly* de faire la promotion du fluoxétine pour traiter quelque chose qui n'est pas considéré comme une maladie et l'EMA a critiqué avec férocité les études de la compagnie qui comportaient des défauts majeurs. La révision Cochrane de cette pseudo-maladie comprenait 40 études et les ISRS ont été

décrétés hautement efficaces[11]. Bien sûr, les ISRS ont des effets qui imitent ceux de l'amphétamine et certaines personnes se sentent mieux quand elles consomment de l'amphétamine.

Rares sont les psychiatres prêts à reconnaître que leur spécialité a perdu le nord et ils continueront à raconter que bien des patients sont sous-diagnostiqués. C'est leur défense habituelle, mais sous cette belle impassibilité, ils savent qu'eux et leurs patients sont confrontés à un gros problème. Dans une enquête menée en 2007, 51 % de 108 psychiatres danois ont dit utiliser trop de médicaments tandis que seulement 4% ont admis en utiliser trop peu[12]. En 2009, les ventes de médicaments pour le système nerveux étaient tellement élevées que le quart de toute la population aurait pu être sous traitement chaque jour[13], et pourtant, le Danemark se révèle être la nation la plus heureuse de la planète d'une enquête à l'autre en dépit d'un climat épouvantable qui devrait déprimer les gens.

Aux Etats-Unis, c'est encore pire. Les médicaments les plus vendus en 2009 étaient les antipsychotiques, alors que les antidépresseurs arrivaient en quatrième place, après les médicaments contre les lipides et les inhibiteurs de la pompe à protons (pour les problèmes d'estomac)[14]. Il est difficile de concevoir que tant d'Américains soient tellement dérangés sur le plan de la santé mentale pour que ces chiffres de vente reflètent un besoin authentique; et cela empire tout le temps à un rythme qui s'accélère. En 1990-1992,12 % de la population âgée de 18 à 54 ans recevait un traitement pour des problèmes émotifs, une proportion qui a atteint 20% en 2001-2003[15]. Bien que le DSM-IV ait contenu des centaines de diagnostics, seulement la moitié des gens sous traitement satisfaisaient aux critères diagnostiques d'un trouble authentique. En 2012, les *US Centers for Disease Control* rapportaient que 25 % des Américains souffraient de maladie mentale[16].

Nos propres enfants n'ont pas été épargnés par le colportage des maladies. Au New Jersey, un garçon sur trente souffrirait d'un trouble autistique[16] et près du quart des enfants fréquentant les camps d'été américains sont sous médication pour le TDAH (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité), des troubles de l'humeur et d'autres maladies psychiatriques[17]. *Un sur quatre et il s'agit des enfants !* Dès les années 1990, le quart des enfants d'une école élémentaire de l'Iowa étaient sous médicaments pour le

TDAH[18], et en Californie, les taux de diagnostic du TDAH ont augmenté rapidement au moment où le financement des écoles diminuait. Environ le cinquième des médecins ne tenaient pas compte du protocole pour établir le diagnostic préférant s'en remettre à leur instinct personnel[19].

La psychiatrie est vraiment élastique et a remplacé les soins par des pilules. Comme c'est le cas pour les inhibiteurs sélectifs de réabsorption de la sérotonine (ISRS), les médicaments pour le traitement du TDAH ont des effets ressemblant à ceux de l'amphétamine[9]. Que les enfants soient tranquilles à l'école ne saurait être tenu pour une preuve attestant de la justesse du diagnostic ; tout ce que cela signifie c'est que l'amphétamine a cet effet (et beaucoup d'autres y compris l'apathie, le manque d'humour et l'isolement social).

En 2011, une société, travaillant manifestement pour un fabricant anonyme de médicaments, a expédié une invitation très bizarre aux spécialistes danois traitant les enfants et les adolescents pour le TDAH[20]. Les médecins seraient répartis en deux groupes pour un exercice intitulé *Wargames* dans lequel il leur faudrait défendre leur produit (deux médicaments distincts pour le TDAH) avec des arguments et une présentation visuelle. Leur présentation serait filmée et le commanditaire anonyme de l'activité pourrait y assister à partir d'une autre salle. Cette pratique de type « *Big Brother vous surveille* » est illégale. Les médecins danois n'ont pas le droit d'aider les compagnies à faire la commercialisation de leurs produits.

Les médicaments pour traiter le TDAH sont dangereux. On ne connaît pas grand-chose sur leurs effets nocifs à long terme, mais on sait très bien qu'ils sont capables de léser le cœur de la même manière que l'on observe chez les cocaïnomanes de longue durée et provoquer la mort, même chez les enfants[18]. On sait aussi que *ces médicaments provoquent le trouble bipolaire chez près de 10% des enfants*, ce qui est un problème grave[21].

En 2010, les *US Centers for Disease Control and Prévention* ont publié un rapport établissant que 9 % des adultes interrogés présentaient des critères de dépression active[22]. Ces critères étaient ceux relevés dans le DSM-IV et il suffisait de peu pour les remplir.

On était déprimé quand on avait peu d'intérêt ou de plaisir à faire des choses courantes pendant la moitié des jours de la dernière quinzaine et qu'on avait un autre symptôme dans un vaste registre comme[23] :

• difficulté à s'endormir

• manque d'appétit ou boulimie

• agitation ou nervosité au point d'être plus constamment en mouvement que d'habitude.

C'est complètement délirant. Comment a-t-on pu en arriver à accepter un système qui étiquette comme déprimée, le dixième de la population adulte des États-Unis à n'importe quel moment ? Est-ce que les gens qui nous infligent cela sont normaux ou bien ne faudrait-il pas inventer un nouveau diagnostic comme « le trouble du diagnostic compulsif de maladie »? Ne tirer aucun plaisir à faire des choses pendant huit jours d'une quinzaine arrivera à la plupart des gens peu importe comment on peut être actif, optimiste et convivial. Avoir du mal à s'endormir est fréquent ; bien des gens mangent trop (sinon on n'aurait pas d'épidémie d'obésité) ; et les gens s'agitent plus que d'habitude quand ils parviennent à accomplir une chose qu'ils souhaitent réussir depuis longtemps.

Avec une telle approche du diagnostic, il est plus facile de comprendre pourquoi le taux de dépression dans la population a été multiplié par mille depuis l'époque où l'on ne disposait pas d'antidépresseurs[24]. Selon le DSM-IV, j'ai été bien souvent déprimé dans ma vie, mais selon moi et ceux qui me connaissent, je n'ai jamais même frôlé la dépression.

Allen Frances a trouvé inquiétant que le dixième des Américains soient déprimés et a estimé que la prescription d'antidépresseurs échappait à tout autre contrôle parce quelle était maintenant contrôlée par les compagnies pharmaceutiques qui profitent de ce qu'elle soit devenue incontrôlée[25]. Il a aussi souligné que le DSM-V va encore augmenter le surtraitement aux antidépresseurs en médicalisant le chagrin, par exemple, en réduisant le seuil du trouble de l'anxiété généralisée, en introduisant des troubles nouveaux et très contestables pour la dépression anxieuse et la boulimie compulsive. Cela est vraiment pervers. On connaîtra tous la mort d'un proche, mais selon le DSM-V, le deuil est un

trouble dépressif s'il dure plus de deux semaines[26]. Dans le DSM-III, cette durée était établie à une année et dans le DSM-IV, elle était de deux mois. Pourquoi pas deux heures dans le DSM-VI ? On devrait permettre aux gens d'être parfois malheureux – ce qui est normal – sans leur donner un diagnostic de dépression.

Au fil des ans, plusieurs nouveaux troubles ont été inclus et des maladies courantes ont été élargies, par exemple, dans le DSM-III, la névrose anxieuse a été subdivisée en sept nouveaux troubles[27]. Un autre changement a été apporté par l'introduction d'une approche fondée sur la symptomatologie pour établir le diagnostic. Une approche critiquée parce que créatrice de nouvelles maladies en transformant l'inquiétude et la tristesse courantes de l'existence en maladies mentales requérant un traitement médicamenteux. Les critères pour la dépression ne font plus la distinction entre un trouble et les réactions normalement attendues dans un contexte situationnel comme la perte d'un être cher ou d'autres crises de la vie comme un divorce, un épisode de maladie grave, ou la perte d'un emploi qui ne sont plus considérés comme des critères d'exclusion pour l'établissement d'un diagnostic. Ces changements qui se révèlent tellement avantageux pour l'industrie pharmaceutique pourraient être liés au fait que 100 % des membres du comité sur les « troubles de l'humeur » du DSM-IV avaient des relations d'affaires avec l'industrie pharmaceutique[27].

Les psychiatres se déchaînent. Le comité du DSM-V avait l'intention d'abaisser les seuils diagnostiques de plusieurs autres troubles, par exemple, le TDHA et le syndrome de psychose atténuée, lequel décrit des expériences communes dans la population, mais ce dernier diagnostic a été abandonné[28]. Un mouvement international de protestation contre le DSM-V s'est mis en branle et même le président du groupe ayant préparé le DSM-III, Robert Spitzer, critique les révisions majeures des troubles de la personnalité, lesquels manquent souvent de tout fondement empirique.

Après ma désolante expérience concernant les critères relarifs à la dépression du DSM-IV, j'ai visité Psych Central, un gros site Internet grandement vanté par des observateurs chevronnés désintéressés. On y offre plusieurs tests, y compris un test destiné aux psychopathes dont le titre est : « Vous vous en sortirez, nous sommes là pour aider. ». Il est réconfortant d'apprendre que quand

on est brisé par le poids des diagnostics qui apparaissent une fois qu'on a rempli les tests, le site offre l'accès immédiat à un psychiatre. On peut aussi consulter la partie réservée aux médicaments et y trouver les codes du DSM-IV qui pourraient convenir à son problème. Je me suis prêté à une petite expérience permettant soi-disant d'établir un diagnostic pour tous. Nous étions huit personnes parfaitement normales et ayant connu le succès qui avons essayé de remplir les tests pour la dépression, le TDAH et la manie et personne n'a survécu aux trois tests. Deux souffraient de dépression et quatre souffraient possiblement sinon probablement de TDAH. Nous étions sept à souffrir de manie ; l'une d'entre nous requérait un traitement immédiat (peut-être parce quelle venait d'écrire un livre critiquant l'industrie pharmaceutique), trois souffraient de manie modérée à grave et trois de manie intermédiaire. Il n'est donc pas surprenant que lorsqu'on demande à des thérapeutes d'utiliser les critères du DSM, le quart des bien-portants écopent d'un diagnostic psychiatrique[2].

Une des nouvelles épidémies est celle du trouble bipolaire II[29]. Au contraire du trouble bipolaire I, il ne comporte aucun trait de manie ou de psychose et ses critères diagnostiques sont très laxistes. Il suffit qu'il y ait un seul épisode de dépression et un épisode d'hypomanie ayant duré plus de quatre jours. Ce qui ouvre les écluses au traitement de foules de patients avec des médicaments antipsychotiques provoquant des torts gigantesques à un coût faramineux; même le très ancien médicament, le quétiapine coûtait la somme fabuleuse de 2000 livres sterling par an, au Royaume-Uni en 2011. Le diagnostic d'hypomanie est fondé sur des éléments simplistes, dont l'un stipule « Je bois plus de café ». Dans les études, les troubles bipolaires I et II sont groupés de sorte qu'il devient impossible de voir si les antipsychotiques ont un effet sur le trouble bipolaire II, lequel est censé être une forme moins grave. Un ingénieux truc de marketing.

Le trouble bipolaire des enfants a augmenté de 35 fois en 20 ans aux États-Unis[21]. Il n'y a pas que les seuls critères vagues qui aient provoqué ce désastre; tant les ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) que les médicaments du TDAH provoquent la maladie bipolaire et les deux types de médicaments sont capables de convertir une dépression ou un TDAH en trouble bi-

polaire chez un jeune sur dix[20]. Toutefois, les psychiatres saluent ce phénomène comme une amélioration du diagnostic quand ils n ajoutent pas l'injure à l'insulte en prétendant que c'est grâce au médicament que le diagnostic a été établi[21].

Même les personnages de l'histoire de *Winnie-the-Pooh* ont reçu un diagnostic de troubles psychiatriques. Par exemple, le cochonnet Piglet souffre manifestement d'anxiété généralisée tandis que le mulet Eeyore est atteint du trouble dysthymique ![21]

Tout cela risque d'être un raisonnement circulaire. Quand une nouvelle classe de médicaments affecte l'humeur, l'appétit et les rythmes du sommeil, la dépression peut être diagnostiquée par des psychiatres à la solde de l'industrie comme une maladie comportant précisément ces éléments : problèmes de l'humeur, de l'appétit et du sommeil[32].

L'omnipraticien Des Spence du Royaume-Uni a bien décrit comment la psychiatrie est devenue aussi corrompue[33] :

> La psychiatrie est devenue la mine d'or de l'industrie pharmaceutique avec un plan d'affaires très simple. Trouver un petit groupe de spécialistes rattachés à une institution prestigieuse. L'industrie pharmaceutique devient maîtresse du succès professionnel en finançant la recherche de ces spécialistes. La recherche conclut toujours au sous-diagnostic et au sous-traitement, jamais le contraire. Il faut un contrôle strict des données et maintenir une courte durée des études. Il faut utiliser les médias grand public, leur fournir des articles et subventionner les groupes soutenant les patients. Il faut payer des plantureux honoraires de consultants à ces spécialistes. Il faut démarcher le gouvernement et faire le nécessaire pour que les spécialistes financés par l'industrie deviennent les conseillers du gouvernement. Tant et si bien que dorénavant, la perception de la réalité est dominée par un petit groupe de spécialistes en conflits d'intérêts. Recourir à l'endossement de célébrités pour auréoler l'opération de la magie de l'émotion. Agrandir le marché par la promotion des questionnaires en ligne, histoire d'élargir encore plus les critères diagnostiques. Bref, il s'agit de rendre légitime ce qui

ne l'est pas.

Spence raconte qu'un petit groupe de spécialistes de notoriété mondiale, rattachés à Harvard, ont admis avoir reçu des paiements personnels non déclarés de l'industrie pharmaceutique pour une somme totalisant 4,2 millions de dollars.

Une révision de 43 études portant sur le TDAH, dont 34 étaient des études randomisées, appuie l'histoire de Spence sur les « faiseurs de rois ». Parmi les effets secondaires indésirables, très peu ont été qualifiés de sérieux malgré le fait que de nombreux enfants avaient abandonné les études pour ce motif précis : effets secondaires indésirables graves[34]. Un grand nombre des études ont été menées par le même groupe d'auteurs et financées par les fabricants des médicaments sous étude. Pas le contexte susceptible de nous apprendre la vraie fréquence des effets nocifs graves. Nombreuses sont les études qui ont été truquées soit en excluant tous les enfants qui se sont améliorés sur le placebo, avant que l'étude commence ou bien, à l'opposé, en ne recrutant dans l'étude que les enfants qui ont bien toléré le médicament avant qu'on les répartisse au hasard entre le médicament et le placébo[18]. Pareilles manipulations sont très fréquentes dans les études de médicaments psychotropes, dans celles des ISRS[24], ce qui amène les gens à penser que ces médicaments sont bien meilleurs qu'ils ne le sont vraiment. Certaines études utilisent même les deux méthodes de filtrage des participants avant randomisation[21].

LES PSYCHIATRES COMME COLPORTEURS DE MÉDICAMENTS

Les chefs de file en psychiatrie sont souvent des colporteurs très efficaces de médicaments. En 1999, Charles Nemeroff et Alan Schatzberg ont publié un manuel de psychiatrie qui avait été rédigé par GlaxoSmithKline[35]. En 2006, Nemeroff était le premier auteur d'une révision de lefficacité d'un dispositif de stimulation du nerf vague dans le traitement de la dépression grave[36], une idée vraiment délirante. L'article avait été écrit par des rédacteurs anonymes et est paru dans un périodique dont Nemeroff était le rédacteur en chef[37] tandis que tous les auteurs avaient des liens d'affaires avec les fabricants du dispositif sans que personne ne le révèle, cependant[36].

La FDA a approuvé le dispositif sur la foi de la décision d'un dirigeant d'ignorer l'opinion de 20 scientifiques de la FDA et d'autres cadres de l'organisme qui avaient conclu que le dispositif n'avait pas fait la démonstration de son efficacité ni de son innocuité.

La corruption était aussi présente à l'Université Emory où travaillait Nemeroff ainsi qu'à l'hôpital affilié, l'hôpital Grady, mais cela fut gardé sous le boisseau pendant plus d'une décennie[38]. En 2008, le sénateur Charles Grassley a rendu public un rapport accablant pour Nemeroff, expliquant qu'un des motifs pour lesquels la magouille avait pu persister aussi longtemps était que les lanceurs d'alerte (il y en eut au moins 15) se faisaient imposer une évaluation psychiatrique au Département de psychiatrie de l'université Emory. Les psychiatres d'Emory auraient écrit leurs rapports sans avoir même examiné les médecins visés ni même collecté des faits pertinents, ce qui entraîna le congédiement de plusieurs d'entre eux par la suite[39]. (Je me demande comment les mêmes psychiatres peuvent effectuer des études cliniques pour les compagnies pharmaceutiques.) Au moins quatre des ces « évaluations » ont été effectuées par Nemeroff en personne, ce qui apparente cette procédure aux méthodes utilisées par Staline en Union soviétique. Le plus loyal des lanceurs d'alerte, qui siégeait au comité des conflits d'intérêts de l'Université Emory, a refusé de se soumettre à une « évaluation » pour avoir dénoncé une fraude liée au financement d'une recherche et devint victime d'un harcèlement judiciaire qui se prolongea pendant douze années, à la suite desquelles il obtint gain de cause.

En 2000, une étude sur un antidépresseur parut dans le *New England Journal of Medicine*, dont les auteurs avaient tellement de conflits d'intérêts qu'il n'y avait pas de place dans le périodique pour les faire paraître ; on les afficha donc sur un site Internet[40]. Les conflits d'intérêts de trois psychiatres dont je parle dans le présent ouvrage comptaient :

> Le Dr Nemeroff avait été consultant pour les entreprises qui suivent ou bien en avait reçu des honoraires : Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Forest Laboratories, Janssen, Eli Lilly, Merck, Mitsubishi, Neurocrine Biosciences, Organon, Otuska, Pfizer, Pharmacia-Upjohn, Sanofi, SmithKline Beecham, Solvay et Wyeth-Ayerst. Il avait reçu des subventions

de recherche de ces entreprises: Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Forest Laboratories, Janssen, Eli Lilly, Organon, Pfizer, Pharmacia-Upjohn, SmithKline Beecham, Solvay et Wyeth-Ayerst.

Le Dr Schatzberg avait été consultant pour les entreprises qui suivent ou bien en avait reçu des honoraires ; Abbott, Bristol-Myers Squibb, Corcept Therapeutics, Forest Laboratories, Janssen, Eli Lilly, Merck, Mitsubishi Pharmaceuticals, Organon, Parke-Davis, Pfizer, Pharmacia-Upjohn, Sanofi, Scirex, SmithKline Beecham, Solvay et Wyeth-Ayers. Il avait reçu des subventions de recherche de: Bristol-Myers Squibb, Pfizer et SmithKline Beecham. Il possède des actions de Corcept, Merck, Pfizer et Scirex.

Le Dr Keller a été consultant pour les entreprises qui suivent ou en avait reçu des honoraires : Pfizer, Bristol-Meyers Squibb, Forest Laboratories /Parke-Davis, Wyeth-Ayers, Merck, Janssen, Eli Lilly, Organon et Pharmacia-Upjohn. Il a reçu des subventions de recherche de: Wyeth-Ayers, Smith-Kline Beecham, Upjohn, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Merck, Forest Laboratories, Zeneca et Organon. Il a fait partie de comités consultatifs de Wyeth-Ayers, Pfizer, Bristol-Meyers Squibb, Eli Lilly, Forest Laboratories/Parke-Davis, Organon, SmithKline Beecham, Merck, Janssen, Misubishi Pharmaceuticals, Zeneca, Scirex et Otsuka.

Cette étude a suscité un éditorial dont le titre était : « La médecine universitaire est-elle à vendre[41] ? On peut se demander quand ces gens trouvent le temps de voir des patients. Les gens qui touchent de l'argent de plusieurs compagnies soutiennent habituellement qu'ils ne sont pas sous l'influence de l'industrie pour le motif qu'ils ne dépendent d'aucune compagnie particulière. Selon ce raisonnement, il serait bien correct de se prostituer à condition d'avoir assez de clients chaque jour pour ne pas devenir dépendant d'un client particulier.

La psychiatrie est dans une crise grave. Elle n'a pas seulement transformé en maladies chroniques ce qui était des maladies aiguës jusqu'ici (voir plus bas) encore a-t-elle médicalisé ce qui est normal.

Des médicaments psychotropes sont utilisés pour traiter les malaises les plus bizarres, par exemple, une étude a montré que l'escitalopram réduit l'incidence quotidienne des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées de 10 à 9[42]. Cet effet minuscule pourrait même ne pas exister puisque plusieurs femmes auraient pu contourner l'aveuglement de l'étude parce quelles sont capables de distinguer la différence entre un ISRS et un placebo (voir le chapitre 4).

Compte tenu de la multiplicité des effets des médicaments psychotropes[21,24], leur utilisation massive entraîne des effets nocifs. Par exemple, une étude de cohorte minutieusement contrôlée de personnes déprimées de plus de 65 ans a montré que les ISRS conduisent plus fréquemment à des rechutes que les antidépresseurs plus anciens ou la dépression qu'on ne traite pas[43]. *Pour chaque groupe de 28 personnes âgées traitées pendant une année avec un ISRS, il survient un décès de plus que chez celles qu'on ne traite pas.*

LE CANULAR DU DÉSÉQUILIBRE CHIMIQUE

Au lieu de s'appliquer à tenter de comprendre les patients, la psychiatrie est devenue une entreprise de listes de buanderie qu'on pourrait demander à une secrétaire ou bien aux patients eux-mêmes, de remplir. Les diagnostics sont souvent établis après une brève consultation de 10 à 15 minutes, à la fin de laquelle bien des patients se font dire qu'ils devront prendre un médicament pour le reste de leur vie dans le but de rétablir un « équilibre chimique » dans leur cerveau. Il arrive aussi très souvent qu'on leur raconte que leur problème ressemble à celui des patients atteints d'un diabète requérant de l'insuline[21]. Si cela était vrai, le nombre de malades mentaux frappés d'incapacité aurait diminué une fois qu'on a introduit les antipsychotiques et les antidépresseurs. Or, ce qui s'est passé c'est la hausse vertigineuse du nombre des personnes affectées d'un diagnostic psychiatrique qui reçoivent une pension d'invalidité. Pis encore, c'est que ce problème affecte aussi nos enfants. En 1987, juste avant que les ISRS arrivent sur le marché, seuls quelques enfants étaient invalides en raison d'une maladie mentale aux Etats-Unis; vingt ans plus tard, il y en a plus de 500.000 ce qui constitue une augmentation par un facteur de 35[21].

Des études de l'OMS ont montré que les patients s'en tirent bien mieux dans les parties du monde où l'on utilise peu les médicaments psychotropes, c'est-à-dire dans les pays pauvres où l'on ne trouve que 16 % des schizophrènes à être maintenus régulièrement aux antipsychotiques par comparaison à 61 % dans les pays riches[21]. Ces résultats favorables ont été confirmés en Finlande où l'utilisation de ces médicaments est restreinte de sorte qu'il n'y a que 20 % des patients souffrant de schizophrénie pour prendre régulièrement des antipsychotiques tandis que les deux tiers n'ont jamais été exposés à ces médicaments[21]. Aux États-Unis, les chercheurs qui ont obtenu des résultats de même nature ont fait l'expérience que leurs fonds de recherche provenant de l'Institut national de la santé mentale et d'ailleurs, se sont taris[21]. Ces résultats n'étaient pas bien reçus par les pontes de la psychiatrie.

L'histoire du déséquilibre chimique, histoire qu'on raconte à propos de tous les médicaments psychotropes, même les benzodiazépines (pilules pour les nerfs ou pour dormir[21]) est un gros mensonge. On n'a jamais fait la preuve qu'aucune des grandes maladies psychiatriques soit causée par un défaut biochimique et il n'existe aucun test biologique capable de montrer qu'une personne souffre d'une maladie mentale particulière[45]. Par exemple, l'idée selon laquelle les patients déprimés manquent de sérotonine a été rejetée d'une manière convaincante[24,46]. En fait, certains médicaments qui *réduisent* la sérotonine agissent aussi sur la dépression[24,47], comme la tianeptine. L'agence irlandaise de réglementation des médicaments a interdit à GlaxoSmithKline de prétendre que la paroxétine corrige le déséquilibre chimique. Une foule d'autres faits plaident à l'encontre du canular du déséquilibre chimique ; c'est ainsi qu'il faut compter des semaines de traitement avant que les médicaments n'agissent[48].

Les médicaments psychotropes ne résolvent pas un déséquilibre chimique, ils le provoquent, ce qui explique qu'il soit si difficile d'en interrompre la consommation. Quand on les prend pendant plus longtemps que quelques semaines, ces médicaments provoquent la maladie qu'ils prétendent guérir[21,24,49-53]. Nous avons transformé la schizophrénie, le TDAH et la dépression qui, par le passé, étaient des maladies bé-

nignes et de courte durée, en maladies chroniques en raison des médicaments que nous utilisons pour les traiter[21].

Les gens peuvent éprouver des symptômes terribles quand ils tentent d'arrêter le traitement, tant des symptômes qui sont propres à la maladie que des symptômes qu'ils n'avaient jamais eus auparavant. Il est malencontreux que presque tous les psychiatres – et les patients eux-mêmes – interprètent ce phénomène comme signifiant qu'ils ont toujours besoin du médicament. Habituellement, ils n'en ont pas besoin. Ils sont devenus dépendants, tout comme un toxicomane dépend de l'héroïne ou de la cocaïne. Compte tenu du fait que les médicaments du DATH et les ISRS ont des effets amphétaminiques, *on devrait les considérer comme des narcotiques ordonnancés et les utiliser le moins possible.*

La plupart des patients psychiatriques s'en tireraient bien mieux sans aucune médication[21], (voir aussi les chapitres 4 et le chapitre 18) et ceux qui ont besoin d'un traitement, ne le requièrent que pour une courte période ou de manière intermittente. Les psychiatres devraient prendre en considération le fait que, contrairement aux psychiatres, les autres médecins spécialistes sont très réticents aux traitements symptomatiques de longue durée sans savoir ce qui explique le symptôme, par exemple quand une personne souffre de nausées ou de maux de tête[3]. Toutefois, il faut une volonté bien arrêtée, du temps, de la patience et une période de réduction progressive pour sevrer un patient de ces médicaments tout en minimisant les symptômes provoqués par le sevrage. Quand les patients ont été maintenus sous médication pendant des années, le sevrage peut requérir jusqu'à une année complète. La plupart des psychiatres préfèrent s'en remettre au traitement pour la vie entière, ce qui est désastreux pour plusieurs raisons. Cette conduite emprisonne les patients dans un rôle de patient pendant que les médicaments changent leur personnalité d'une manière qui les rend incapables de confronter les défis de la vie courante[21]. Il semble probable que tous les médicaments, pas seulement les antipsychotiques, peuvent provoquer des dommages permanents au cerveau et des changements durables de la personnalité comme la dyskinésie tardive, le déclin cognitif et l'indifférence émotive[21].

On a montré que les dommages cérébraux surviennent dans les récepteurs, ce qui n'a rien d'inattendu, puisque c'est ainsi que

fonctionne le cerveau. Le hashish, le LSD et les autres produits psychoactifs peuvent aussi provoquer des lésions permanentes du cerveau ainsi que la psychose.

Le fait qu'à long terme, les médicaments psychotropes provoquent les maladies sur lesquelles ils agissent à court terme a été évoqué à répétition au cours des 30 à 40 dernières années, mais chaque fois, peut importe la force probante des nouvelles preuves, les pontes de la psychiatrie les ont très vite balayées sous le tapis[21]. Ce sont là des preuves trop menaçantes pour qu'ils puissent les gérer. Après avoir mis au rancart la psychanalyse − laquelle s'avérait terriblement non scientifique au point d'amener Sigmund Freud à prétendre que nous sommes tous homosexuels et que ceux qui pensent autrement sont des homosexuels latents -, ils ont embrassé la psychiatrie biologique, laquelle a donné à leur spécialité l'apparence d'être aussi scientifique que la médecine interne, ce qu'elle n'est pas.

Il est malsain de perturber les fonctions habituelles du cerveau avec des médicaments, qu'ils soient légaux ou pas. Les médicaments psychotropes peuvent induire de la violence, y compris l'homicide. Une analyse des effets indésirables des médicaments signalés à la FDA entre 2004 et 2009 a identifié 1 937 cas de violence dont 387 étaient des homicides[54]. La violence était fréquemment associée aux médicaments psychotropes (antidépresseurs, tranquillisants/hypnotiques, médicaments du TDAH et un médicament contre le tabagisme affectant les fonctions cérébrales). On soupçonne les antidépresseurs d'avoir tenu un rôle causal dans des fusillades mais, quand on a relevé des traces d'antidépresseur dans le sang d'un des tireurs adolescents de la fusillade de Columbine, l'Association méricaine de psychiatrie a immédiatement contesté la notion qu'il puisse y avoir une relation causale, ajoutant que les maladies mentales non diagnostiquées et non traitées infligent de très grandes souffrances à ceux qui en souffrent et à ceux qui les entourent[55]. C'est à rendre malade. Il s'agit là du jargon du marketing et de la tactique de l'industrie consistant à blâmer la maladie et non pas son médicament, ce qui ramène à ce que les psychiatres font de manière routinière, particulièrement quand les patients qui tentent d'arrêter la médication éprouvent des symptômes de sevrage. Les médicaments psychotropes y compris les

ISRS, augmentent le risque d'accidents de la circulation[56].

Aux États-Unis, on peut se faire prescrire du Nuvigil (armodafinil), lequel comme le suggère son nom, rend à nouveau vigilant. Il est indiqué pour traiter le trouble du travail posté. Je ne plaisante pas, ce médicament existe. Les gens qui deviennent fatigués pendant le quart de nuit disposent maintenant d'une maladie. Comme tant d'autres médicaments psychotropes, le Nuvigil a des effets semblables à ceux de l'amphétamine et de la cocaïne de sorte qu'il s'agit d'un autre narcotique ordonnancé et, comme toujours, il s'agit d'un médicament capable de tuer. Il peut provoquer une éruption cutanée grave (syndrome Stevens-Johnson), une défaillance multiorgane fatale, de la manie, du délire, des hallucinations, des idées suicidaires, nécessiter d'être hospitalisé et causer une foule d'autres ennuis[S7]. Je vais m'en tenir à mon café qui ne me fera pas de mal.

LE DÉPISTAGE DES MALADIES PSYCHIATRIQUES

Comme on l'a déjà montré, la manière la plus sûre de nous rendre tous fous est de dépister les maladies mentales. Un programme notoire des États-Unis nommé TeenScreen en est venu à la conclusion qu'un enfant sur cinq souffrait de maladie mentale ce qui a provoqué une flambée de discussions sur une « crise » en santé mentale des enfants[18].

Les connaissances relatives au dépistage de la dépression sont d'une médiocrité désolante[58]. Par exemple, dans seulement 5 % des études portant sur les taux de faux positifs et de faux négatifs du dépistage de la dépression, les chercheurs ont exclus les patients déjà diagnostiqués comme déprimés. Il s'agit là d'une erreur inexcusable. Quand on souhaite déterminer si un examen échographique est capable d'identifier des cancers de l'estomac chez les bien-portants, on n'étudie pas des gens qui ont déjà reçu un diagnostic de cancer grave à la suite d'un examen échographique, la technique d'imagerie qu'on souhaite évaluer.

En dépit du fait que les auteurs d'une révision Cochrane du dépistage de la dépression eurent fermement déconseillé ce dépistage, une fois qu'ils eurent révisé 12 études comptant 6 000 participants[59], les autorités danoises − après avoir consulté la révision

Cochrane − ont recommandé le dépistage pour divers groupes « à risque », vaguement définis. Le test à utiliser a été recommandé par l'OMS mais il est tellement médiocre que parmi 100.000 bien portants examinés, on trouvera 36 000 faux positifs[60]. Il s'en trouvera plusieurs parmi ces 36 000 pour recevoir une ordonnance d'ISRS.

Les psychiatres ont déjà provoqué des épidémies galopantes de diagnostics psychiatriques mais quand je leur fais remarquer à quel point le dépistage peut se révéler nuisible, ils ne m'écoutent pas. Qu'arrive-t-il aux psychiatres ? Pourquoi ne se fondent-ils pas sur les faits connus ? S'il me fallait désigner un nouveau trouble psychiatrique, j'opterais pour le TDOFI : *trouble du déni obsessif des faits indésirables.* C'est un problème très fréquent chez les médecins, les politiciens, les administrateurs de haut niveau et il est incurable. Les administrateurs d'université sont ravis d'accepter des cadeaux somptueux de l'industrie pharmaceutique en même temps qu'ils adoptent des politiques rigoureuses pour encadrer les conflits d'intérêts de leurs professeurs et leurs relations avec des commanditaires commerciaux[61].

LES PILULES DU MALHEUR

Je ne pense pas que la fraude et les mensonges en recherche et en marketing, la corruption des médecins et les limites des régulateurs de médicaments aient été pires que ce fut le cas pour les soi-disant pilules du bonheur[21,24,62]. Les fausses représentations commencent déjà avec le nom. Le terme inhibiteur sélectif de la réabsorption de la sérotonine (ISRS) a été inventé par SmithKline *Beecham* qui se sont fusionnés en 2000, dans la société GlaxoSmithKline. Malheureusement, il s'agit du nom scientifique officiel de cette classe de médicaments bien qu'il n'existe rien qui soit particulièrement sélectif à leur propos. Ni spécifique non plus. La plupart des substances affectant le cerveau, alcool y compris, sont probablement capables d'avoir sur la dépression, un effet semblable à celui des ISRS[24], et l'alprazolam, par exemple, une vieille benzodiazépine est meilleure que le placebo et aussi efficace que les antidépresseurs tricycliques, des médicaments meilleurs que les ISRS[63].

Jusqu'en 2003, le régulateur des médicaments du

Royaume-Uni a fait la diffusion du canular concernant le manque de sérotonine en tant que cause de la dépression, dans les feuillets d'information destinés aux patients[62]. Personne ne sait pourquoi les ISRS ont les effets qu'ils ont et ces pilules ne procurent pas beaucoup de bonheur. Leur effet le plus marqué est de dérégler la vie sexuelle. Un scientifique de la FDA a trouvé que les compagnies ont caché les problèmes sexuels en blâmant les patients plutôt que le médicament, comme on a nommé Trouble génital féminin, l'impossibilité d'atteindre l'orgasme[62]. Les compagnies ont prétendu que 5 % des patients souffraient de troubles sexuels[24], ce qui est le dixième de la véritable occurrence. Dans une étude conçue pour élucider ce problème, des troubles sexuels sont survenus chez 59% de 1022 patients qui avaient tous eu une vie sexuelle normale avant de commencer un traitement aux antidépresseurs[64]. Les symptômes comprenaient une réduction de la libido, le retard de l'orgasme et de l'éjaculation, l'absence d'orgasme et d'éjaculation et la dysfonction érectile, tous à un taux élevé et avec une faible tolérance pour 40 % des patients. Certains patients bâillaient pendant l'orgasme ce qui n'est pas la manière la plus fantastique de construire une relation intime. Ces problèmes ont été ignorés parce que les patients n'aiment pas en parler à leur médecin. On aurait donc dû mettre ces médicaments en marché pour leur extraordinaire capacité de dérégler la vie sexuelle des gens, mais cela aurait affecté les ventes.

Au Danemark, les ventes d'ISRS sont tellement élevées qu'on pourrait mettre 7 % de la population complète sous traitement avec une dose quotidienne d'adulte pour leur vie entière[27]. Ou bien nous pourrions tous être mis sous traitement pendant six années de nos vies ! Il est manifeste que les sociétés pharmaceutiques sont derrière ce surtraitement. Les ventes d'ISRS ont augmenté d'une manière presque linéaire par un facteur de 18 pendant que le nombre des produits sur le marché (et par conséquent la pression commerciale) a augmenté par un facteur de 16 ($r = 0,97$, une corrélation presque parfaite)[27]. En 2007, pas moins de 23 fabricants distincts de médicaments ont mis 47 produits différents sur le marché. Cette énorme pression commerciale s'est révélée tout aussi importante aux États-Unis. Entre 1989 et 2000, l'utilisation des ISRS et de médicaments analogues a presque triplé en soins primaires, chaque

nouveau produit s'ajoutant à l'utilisation agrégée et entraînant une réduction de l'utilisation des nouveaux produits introduits précédemment[65].

Les patients ne sont guère heureux de prendre des pilules du bonheur. Dans les études cliniques, les médecins disposent d'un incitatif pour persuader les patients de prendre les médicaments mais en pratique courante, plus de la moitié des patients cessent de les consommer en moins de 2 à 3 mois[62].

PROZAC, UN ABOMINABLE MÉDICAMENT D'ELI LILLY TRANSFORMÉ EN VEDETTE

Le premier ISRS a été la fluoxétine (Prozac) qu'on a introduite sur le marché en 1988. C'est un médicament abominable et la haute direction de Lilly souhaitait le tabletter[24]. Mais Lilly avait un problème. Elle traversait des difficultés financières sérieuses et dans l'éventualité d'un échec du Prozac, Lilly pourrait disparaître[66-68].

La fluoxétine est un médicament si médiocre que l'Agence allemande de réglementation des médicaments avait conclu son évaluation ainsi: « En comparant les avantages aux risques, nous estimons que ce produit ne convient absolument pas au traitement de la dépression[24,69]. Quand Eli Lilly montra quelques-unes de ses données à des psychiatres suédois, ils se sont esclaffés et estimèrent que Lilly ne pouvait pas sérieusement demander l'autorisation pour ce médicament[70], tandis que la FDA a relevé plusieurs problèmes dans les études[24].

Toutefois, pour survivre en tant que société, Lilly était déterminée à faire du Prozac un succès et pour réaliser ce projet, il était primordial que le Prozac soit autorisé en Suède puisque cela faciliterait son approbation par la FDA. Le vice-président pour l'Europe ne laissa aucun doute au directeur exécutif pour la Suède, John Virapen, qu'il lui fallait faire le nécessaire pour réussir.

Virapen qui estimait que l'avenir de sa carrière chez Lilly dépendait de l'approbation du Prozac, a résolu son problème par la corruption. Il lança des études de familiarisation avant que le médicament soit autorisé et invita des médecins aux Caraïbes pour une semaine de détente incluant « plongée, surf, voile, jolies filles et

soirées animées[70] ». En questionnant indirectement les secrétaires des psychiatres les plus renommés, Virapen finit par connaître l'identité de l'expert indépendant qui allait réviser la documentation clinique pour l'agence suédoise contrôlant les médicaments. L'expert n'aimait pas du tout la fluoxétine et à peine deux semaines auparavant, il s'était moqué de l'idée que la fluoxétine soit jamais approuvée. Toutefois, dès leur deuxième rencontre, il suggéra qu'une somme de 20000 dollars serait raisonnable pour assurer une approbation rapide qu'il faudrait, par contre, cacher au fisc et faire régler par le bureau de Genève, de la société Lilly. Il exigea en outre, que Lilly fournisse une grosse subvention de recherche à son département. La subvention serait divisée et la deuxième moitié ne serait versée qu'une fois obtenue l'approbation du médicament. C'est la méthode qu'utilise la mafia quand elle commande un assassinat.

Puis un des associés de Virapen rencontra l'expert à Gôteborg pour améliorer la requête en approbation. Les décès disparurent dans des notes de bas de page pour ressembler à ceci :

> Cinq personnes eurent des hallucinations et tentèrent de se suicider, ce qu'ont réussi quatre des participants a été modifié pour ceci : Cinq des autres participants ont eu des effets divers.

En plus de cela, l'expert indépendant ajouta une lettre personnelle de recommandation. Il ne fallut pas grand temps pour que Virapen reçoive un appel téléphonique pour commencer les négociations à propos du prix de vente du médicament, ce qui signifiait que le médicament serait approuvé. Quand on convint d'un prix pour une dose de 20 mg, une psychiatre célèbre qui avait fait de la recherche sur la fluoxétine retarda l'approbation parce qu'elle estimait qu'une dose de 5 mg devrait être la dose maximale à utiliser et elle exigea que le dosage de 5 mg soit rendu disponible. Toutefois, Lilly parvint à éviter cette exigence qui aurait pu réduire son revenu de 75 %.

Il n'y avait pas autant de déprimés authentiques au milieu des années 1980 quand les critères pour le diagnostic étaient beaucoup plus précis et pertinents qu'aujourd'hui, de sorte que la fluoxétine se trouvait alors proposée comme *amélioratrice de l'humeur !* N est-ce

pas merveilleux ? Un médicament dont l'effet est analogue à celui de la cocaïne est mis en marché comme améliorateur de l'humeur ! Où est la différence avec le colportage des drogues prohibées sur les trottoirs ?

L'approbation en Allemagne suivit elle aussi à la suite des « méthodes malhonnêtes du démarchage auprès des membres indépendants des autorités réglementaires[70] ».

Après avoir rendu d'aussi grands services à Lilly, Virapen fut congédié. Cela ressemble aussi aux méthodes du crime organisé. Quand un parrain réussit à persuader un subalterne d'assassiner un personnage politique bien connu, il est plus prudent de liquider l'assassin peu après, puisque les morts ne parlent pas. L'explication officielle était que Lilly avait certains principes éthiques ! Deux autres personnes, qui connaissaient elles aussi la corruption, ont été congédiées sans motif. Virapen tenta de persécuter le psychiatre corrompu, mais ce n'était pas possible puisque le psychiatre n'était pas l'employé de l'agence de réglementation. Après cette affaire, la loi suédoise contre la corruption fut amendée. Le psychiatre continua son bonhomme de chemin et, pour mettre un comble à l'ironie, en vint à travailler pour le tribunal à titre d'évaluateur psychiatrique pour la Suède.

Eli Lilly fit la promotion illégale du Prozac pour plusieurs afflictions ne faisant pas partie des indications autorisées, comme la timidité, les troubles de l'alimentation, et l'insuffisance de l'estime de soi tout en camouflant l'augmentation du risque de suicide et de violence associée au médicament[1,24,71]. Toutefois, en 1990, à peine deux ans après l'arrivée du Prozac sur le marché, Martin Teicher et ses collaborateurs ont décrit six patients devenus suicidaires et qui avaient réagi de manière bizarre avec des idées violentes et suicidaires intenses pendant qu'ils prenaient du Prozac, des phénomènes sans précédent selon eux[72]. Les observations de Teicher étaient révolutionnaires et l'article était très convaincant. Pourtant, des documents corporatifs de Lilly allaient plus tard révéler que la FDA avait travaillé main dans la main avec la société sur le problème du suicide et que les tueurs à gages que Lilly comptait parmi les psychiatres allaient être particulièrement utiles, car un scientifique de Lilly avait retiré des informations qui auraient pu incriminer la société aux audiences de la FDA en 1991[1]. Le président du comité

de la FDA, le psychiatre Daniel Casey, interrompit brutalement Teicher de sorte qu'il ne put pas présenter ses résultats ni ses motifs. On ne l'autorisa qu'à présenter quelques diapositives alors que le personnel de Lilly put en projeter plusieurs. Quelques années plus tard, on proposa à l'épouse de Teicher de devenir scientifique en chef en oncologie chez Lilly, un poste qu'elle n avait pas sollicité. Ce n'était pas une coïncidence. La procédure habituelle est de déshonorer et de persécuter un critique et quand cela ne suffit pas, de le corrompre lui-même ou un de ses proches. Son épouse divorça de Teicher et entra au service de Lilly.

En 2004, le BMJ reçut d'une source anonyme, une série de documents corporatifs de *Lilly* ainsi que des études sur le Prozac, documents que le périodique transmit à la FDA[73]. Ces documents avaient été produits dans un procès en 1994 mais n'étaient pas accessibles au public. Ils ont montré que les dirigeants de *Lilly* savaient déjà dans les années 1980, que la fluoxétine avait des effets secondaires troublants en termes de tentatives de suicide et de violence, dont ils ont tenté de minimiser l'effet réducteur sur la prescription. *Lilly* était préoccupée d'éliminer le mot « suicide » de son registre des effets indésirables éprouvés par les patients et le bureau chef a suggéré que lorsqu'il arrive qu'un médecin signale à *Lilly* une tentative de suicide alors que le patient est sous Prozac, on code ce signalement comme une « surdose » (ce qui est terriblement erroné parce qu'il est pratiquement impossible de se suicider en surdosant le Prozac : le suicide survient aux doses normales), et « les idées suicidaires » devraient être enregistrées comme « dépression » (blâmer la maladie et non le médicament)[68]. Deux scientifiques de *Lilly* en Allemagne étaient en désaccord avec ces directives: « Je ne pense pas que je pourrais expliquer au BGA (l'agence allemande de réglementation des médicaments), ni à un juge, ni à un journaliste ni même à ma famille pourquoi on ferait cela, particulièrement sur un sujet aussi délicat que le suicide et les idées suicidaires[24,74]. »

Un des documents reçus par le *BMJ* révélait que dans les études cliniques, 38 % des patients traités avec la fluoxétine signalaient des poussées d'agitation par comparaison avec 19% pour les patients traités au placebo. Les ISRS suscitent souvent de l'agitation ou akathisie, une forme extrême d'agitation que certains patients décrivent comme une impulsion à sortir de sa peau, ce qui aggrave le

risque de suicide[1,24]. Au tout début, *Lilly* recommandait que dans les études de la fluoxétine, de tels patients devraient aussi prendre des benzodiazépines[24], lesquels réduisent les symptômes. On ne sait donc pas ce que sont les vrais effets secondaires ni même l'effet réel sur la dépression, puisque les benzodiazépines ont un effet sur la dépression.

Pourtant, quand Lilly devint intéressée à montrer que son médicament, le Prozac, comportait moins d'effets de sevrage que les médicaments de ses concurrents en raison de sa demi-vie plus longue, le résultat fut renversant. Plus de la moitié des patients traités à la paroxétdne et à la sertraline ont présenté des symptômes d'abstinence à l'intérieur d'une semaine quand on les avait changés d'un médicament actif au placébo[62,75]. Les symptômes les plus fréquents n'ayant manifestement rien à voir avec une rechute de la dépression, mais tout à voir avec l'abstinence : humeur détériorée, irritabilité et agitation.

Les distorsions des études financées par l'industrie sont massives. Dans les études face à face où c'est le Prozac qui est le médicament étudié, significativement plus de patients sont améliorés par le Prozac que dans les études où le Prozac est le médicament de comparaison[76].

En 2004, la FDA a publié un avertissement signalant que les antidépresseurs pouvaient provoquer des ensembles de symptômes d'agitation ou de stimulation comme des attaques de panique, de l'insomnie et de l'agressivité. De tels effets étaient attendus parce que la fluoxétine est semblable à la cocaïne dans ses effets sur la sérotonine[73]. Par contre, il est intéressant de constater que lorsque l'EMA a continué en 2000 à nier que la consommation des ISRS conduise à la dépendance, elle ait quand même déclaré que les ISRS « avaient fait la preuve de pouvoir réduire la consommation de produits toxicomanogènes comme la cocaïne et l'alcool. L'interprétation de ces aspects est difficile »[77]. L'interprétation n'est difficile que pour ceux qui sont assez aveuglés pour ne pouvoir rien voir.

En 1989, un homme tua par balle huit personnes et en blessa 12 autres avant de se tuer, un mois après avoir commencé un traitement à la fluoxétine[73]. Lilly obtint un verdict en sa faveur de 9 contre 3

jurés et prétendit par la suite qu'il « avait été prouvé devant un tribunal que le Prozac est efficace et sécuritaire ». Pourtant, le juge qui avait présidé le procès soupçonnait une magouille et il poursuivit Lilly et les pétitionnaires, contraignant éventuellement Lilly à reconnaître qu'elle avait obtenu un arrangement secret avec les plaignants, pendant le procès. Indigné par les actions de Lilly, le juge ordonna qu'on change le verdict favorable à Lilly en un verdict de « renvoi avec préjudice selon lequel Lilly avait cherché à acheter non seulement le verdict mais aussi le jugement de la cour ».

Lilly a aussi corrompu les membres du comité de la FDA. Un comité consultatif a été convoqué en 1991 pour réviser les données de la fluoxétine. On en vint à conclure que la fluoxétine était sécuritaire en dépit des inquiétudes exprimées par David Graham, l'officier de la sécurité, et d'autres, ce qui amena les critiques à souligner que plusieurs des membres du comité avaient des liens d'affaires avec Lilly.

Pendant les années 1990, en même temps qu'elle affirmait sous serment en public que le Prozac n'augmentait pas le risque de suicide ou de violence, Lilly réglait tranquillement à l'amiable des poursuites et est parvenue à garder cachée toute information incriminante, obtenant des jugements de cour imposant la confidentialité tout comme elle l'avait déjà fait avec son médicament-vedette, l'antipsychotique Zyriane (olanzapine) jusqu a ce qu'un lot de documents fut coulé à la presse[71].

Les documents corporatifs de Lilly montrent un long combat réussi contre l'idée que le Prozac puisse induire de la violence ou conduire au suicide et ils suggèrent que Lilly avait une stratégie explicite visant à blâmer la maladie et non le médicament, stratégie avec laquelle certains scientifiques de Lilly n'étaient pas d'accord. Certains gestes de Lilly paraissent frauduleux. Par exemple, la société a exclu 76 des 97 cas de suicide sous Prozac dans une étude de pharmacovigilance après mise en marché qu elle a soumise à la FDA[78,79].

En 1997, le Prozac était le cinquième médicament ordonnancé le plus fréquent aux États-Unis[80]. Il devint aussi le médicament soulevant le plus de plaintes et l'on déclara des centaines de suicides[21]. Au sujet des poursuites, David Healy a trouvé des brouil-

lons de feuillets insérables dans les emballages mentionnant qu'une psychose pourrait être déclenchée chez les patients vulnérables par un traitement aux antidépresseurs[80]. Il ressortit que Lilly savait depuis 1978 que le Prozac peut conduire certaines personnes à un état d'esprit étrange capable de les inciter à commettre meurtre et suicide, dans une poussée impossible à contenir[67]. L'avertissement concernant l'induction de la psychose n'a pas été inclus dans la version finale de l'avertissement distribué aux États-Unis alors que l'agence allemande du médicament l'a exigé. Dès 1999, la FDA avait reçu le signalement de plus de 2 000 suicides associés au Prozac, le quart des signalements mentionnant spécifiquement l'agitation et l'akathisie. Comme toujours, la FDA a protégé le médicament et non pas le patient, disant qu elle n'aurait pas autorisé une compagnie à mettre un avertissement à propos de l'akathisie ou du suicide sur l'étiquette : elle aurait tenu cela pour de l'étiquetage trompeur[80] ! L'EMA a annoncé en 2006, que les parents et les médecins devraient surveiller étroitement les enfants et les jeunes traités au fluoxétine et de le faire au sujet des tendances suicidaires[70]. Une fausse solution. Les enfants se suicident peu importent les avertissements. On n'aurait jamais dû approuver le fluoxétine pour les enfants, ni pour quelque créature que ce soit, y compris les chiens ((les ISRS servent à traiter l'anxiété de séparation chez les chiens, laquelle survient quand les chiens hurlent trop quand le maître quitte le domicile).

Lilly a aussi caché au public les suicides réussis. En 2004, une collégienne de 19 ans a été trouvée pendue avec un foulard dans une douche de laboratoire d'Indianapolis dirigé par Lilly[78]. Elle avait accepté de participer à une étude clinique comme volontaire bien portante pour l'aider à payer ses frais scolaires, une fois quelle eut complété un examen médical détaillé pour éliminer la dépression et les tendances suicidaires. Elle n'avait pas pris du Prozac mais un autre ISRS, le duloxétine (Cymbalta), que Lilly souhaitait mettre au point pour l'incontinence urinaire à l'effort sous le nom commercial de Yentreve. Quand les chercheurs et la presse commencèrent à poser des questions à propos du duloxétine, la FDA n'a pas parcouru son registre ni fait de déclaration publique. Elle s'est tue et a expliqué son silence par une rationalisation juridique :

Certaines données cliniques sont tenues pour être des se-

crets industriels ou des informations commerciales protégées.

II est scandaleux qu'une agence de réglementation des médicaments fasse prévaloir de cette manière les profits sur les vies humaines. Les données des études cliniques ne sont *pas* des secrets industriels (voir le chapitre 11) et la FDA *doit* changer ses attitudes pour les mettre à niveau avec celles de l'EMA. Une journaliste du BMJ, Jeanne Lenzer, a présenté plusieurs demandes d'information en vertu de la loi sur l'accès à l'information, au sujet de la sécurité du Cymbalta et du Yentreve. Elle reçut une base de données contenant 41 décès et 13 suicides survenus chez des patients prenant du Cymbalta. Ce qu elle ne trouva pas dans cette base d'information, c'est le dossier de la collégienne et d'au moins quatre autres volontaires connus pour s'être suicidés pendant qu'ils prenaient du Cymbalta pour dépression.

Lilly reconnut n'avoir jamais rendus publics au moins deux de ces décès et des sources anonymes ont dit à Lenzer que le duloxétine provoquait des tendances suicidaires chez les patients qui prenaient le médicament pour de l'incontinence sans être déprimés. Lenzer ne parvint pas à mettre la main sur ces données parce que la FDA n'a pas le droit de transmettre les données d'études d'un médicament qui n'est pas parvenu à obtenir l'approbation de la FDA. Or, la FDA n'a pas autorisé le Yentreve. On ne saurait trouver plus absurde que cela, puisque le produit chimique actif est le même dans le Yentreve que dans le Cymbalta. Les États-Unis doivent changer leurs lois pour les mettre au service du public.

La FDA a toutefois reconnu un peu plus tard, que les données des études sur l'incontinence urinaire à l'effort avaient montré que chez les femmes d'âge moyen qui prenaient du duloxétine, le risque de tentative de suicide était à 400 pour 100 000 personnes-années, plus du double du risque de 160 pour 100 000 personnes-années chez les autres femmes du même âge. Ce qui suggère que les ISRS ne sont pas seulement dangereux pour les enfants mais aussi pour les adultes (voir le chapitre 18).

Il existe une autre leçon à tirer de cette triste affaire. Les volontaires, comme la collégienne décédée, se font dire que même s'ils ne profitent pas personnellement de la consommation d'un

nouveau médicament, la connaissance scientifique tirée de l'étude bénéficiera à d'autres. On devrait plutôt dire aux volontaires que les gens entendront parler de leur expérience seulement si les nouvelles sont bonnes pour la compagnie. Il est incroyable et profondément criminel que des volontaires bien portants puissent mourir sans que personne ne le sache jamais, sauf le personnel de la compagnie.

Quand Lenzer questionna Lilly à propos du Prozac encore une fois parce que les documents corporatifs décrétés secrets par la cour avaient refait surface, Lilly lui expédia une déclaration écrite[73]. « Prozac a aidé à améliorer significativement des millions de vies. C'est un des médicaments qui ont été les plus étudiés dans l'histoire de la médecine et il a été prescrit à plus de 50 millions de personnes dans le monde. »

Quand les compagnies pharmaceutiques ont des ennuis, elles tentent toujours de s'échapper en recourant à de gros chiffres. Des millions de vies n'ont pas été améliorées significativement. Dans les études randomisées, aussi nombreux sont les patients sous traitement aux ISRS qui abandonnent le traitement que ceux qui sont sous placebo ce qui suggère que, dans l'ensemble, en tenant compte des avantages et des inconvénients réunis, ces médicaments sont inutiles[81]. Selon une étude menée en 2003-2007 et portant sur 7525 patients commençant un traitement aux anti-dépresseurs dont les deux tiers étaient des ISRS, après deux mois, la moitié des participants avaient arrêté de consommer le médicament[82]. Ce que 50 millions de gens disent c'est que des millions de gens ont été lésés, puisqu'un grand nombre de ceux qui continuent à prendre le médicament sont devenus dépendants et ne peuvent plus arrêter de le consommer.

L'EXERCICE EST UNE BONNE INTERVENTION

Il n'est pas exagéré de dire que la recherche sur les antidépresseurs est totalement contrôlée par l'industrie pharmaceutique; elle fournit de la pseudoscience randomisée à des marchés multimilliardaires[83]. Quand on dit que 50 % des patients s'améliorent sur le placebo et 60% sur le médicament actif[84], cela paraît bien mieux que cela ne l'est en réalité (voir le chapitre 4). L'amélioration mesurée sur l'échelle la plus communément utilisée, l'échelle dépressive de

Hamilton, est si faible que les médicaments ne semblent avoir un effet significatif que chez les patients qui sont gravement déprimés, qui ne constituent qu'une petite fraction de tous ceux qu'on traite en clinique[85,86]. En outre, on n'a jamais démontré dans des études cliniques ou des études d'observation de grande qualité que la consommation d'antidépresseurs réduit les taux de suicide. Il faut comparer ces faits avec une déclaration de Jeffrey Lieberman, président de l'Association américaine de psychiatrie en 2013[87]: « En tant que classe, les médicaments antidépresseurs sont très efficaces. Ils éliminent une grande partie sinon la totalité des symptômes chez 50 à 80 % des patients souffrant de dépression majeure. »

Qui dit mieux ? Avec une exagération aussi monstrueuse, pourquoi ne pas y aller à fond de train et dire que les médicaments guérissent 100% des patients ?

Il serait bien préférable d'encourager les gens à faire de l'exercice plutôt que de consommer des médicaments. Il n'existe que quelques études de longue durée comparant les ISRS avec l'exercice, mais elles sont intéressantes. Dans une étude de 4 mois de 156 patients souffrant de dépression majeure, l'effet était comparable chez ceux qui avaient été assignés par randomisation à l'exercice et ceux qu'on avait traités à la sertraline (Zoloft), mais six mois plus tard, il n'y avait plus que 30% des patients assignés à l'exercice qui étaient toujours déprimés par comparaison à 52 % du groupe assigné à la sertraline et à 55 % d'un groupe qui avait été assigné à un traitement combinant l'exercice et la sertraline[88]. Ces différences sont apparues en dépit de la faiblesse du contraste entre les régimes thérapeutiques: 64% des patients assignés à l'exercice et 66 % de ceux qui sont assignés au traitement combiné ont signalé avoir continué l'exercice tandis que 48 % des patients assignés à la sertraline s'étaient aussi mis à l'exercice. Une révision de l'exercice par la Collaboration Cochrane a trouvé un effet sur la dépression semblable à celui qu'on attribue aux ISRS[89].

Une étude randomisée de 24 semaines portant sur 375 patients souffrant de phobie sociale a montré qu'une exposition graduelle au contexte déclenchant les symptômes avait le même effet que le traitement à la sertraline. Après un allongement de six mois de la période de suivi, le groupe assigné à l'exposition graduelle a continué de s'améliorer alors que ce ne fut pas le cas pour les patients

assignés à la sertraline[90]. La phobie sociale était une maladie rare jusqu'à ce que les compagnies pharmaceutiques s'en emparent et la baptisent trouble d'anxiété sociale. Elles augmentèrent grandement leurs ventes, aidées par les firmes de relations publiques et leurs laquais parmi les psychiatres et les organisations de patients[9]. Le bassin de patients s'accrut de 2 % à 13 %, c'est-à-dire une personne sur huit − avec la gracieuse collaboration des critères ridicules du DSM qui s'élargissent sans cesse.

D'AUTRES MENSONGES AU SUJET DES PILULES DU BONHEUR

SmithKline Beecham, plus tard fusionnée dans le groupe GlaxoSmithKline, commença la mise en marché de la paroxétine (Paxil ou Seroxat) en 1992 et prétendra à tort pendant une décennie que ce médicament ne crée pas de dépendance[91]. C'était résolument malhonnête puisque dans la demande originale d'autorisation de mise en marché, la paroxétine produisait des réactions de sevrage chez 30% des patients[9] ! Le régulateur des médicaments du Royaume-Uni a nié, lui aussi qu'il y ait eu un problème et négligea d'alerter à propos de l'absence de preuve soutenant l'efficacité des ISRS pour traiter les dépressions légères. En 2001, la BBC signala que l'OMS avait trouvé que le Paxil provoquait les pires problèmes de sevrage de tous les antidépresseurs. En 2002, la FDA a publié une alerte et la Fédération internationale des associations de manufacturiers de médicaments déclara la compagnie coupable de fausse représentation au sujet de la paroxétine à la télévision des États-Unis. En 2003, discrètement et en écriture fine, Glaxo révisa ses estimés du risque de sevrage dans ses instructions relatives aux prescriptions, les faisant passer de 0,2 % à 25 %, soit une augmentation par le facteur 100[67].

À compter de 2002, la BBC a présenté quatre documentaires portant sur les ISRS dans son émission Panorama, dont le premier était intitulé « Secrets du Seroxat ». Je recommande à quiconque s'intéresse aux médicaments de les regarder. J'ai commencé un soir et n'ai pu m'arrêter avant de les avoir tous vus. Le journaliste, Shelley Joffre, exposa adroitement que le porte-parole de Glaxo, Alastair Benbow, médecin, avait menti devant la caméra. Par

exemple, il nia que la paroxétine puisse causer le suicide ou l'automutilation alors qu'il expédiera à l'agence de réglementation un mois plus tard, des informations portant précisément sur ce problème ce qui entraîna immédiatement l'interdiction d'utiliser ce médicament chez les enfants. L'agence de réglementation a menti elle aussi quand elle a soutenu que cette information était complètement nouvelle pour Glaxo (qui la connaissait depuis près de 10 ans). En outre, le directeur de l'agence de réglementation reprit à son compte le mensonge de l'industrie prétendant que c'est la maladie et non le médicament qui avait provoqué ces horreurs.

Le sénateur américain Charles Grassley a demandé à Glaxo depuis quand la compagnie savait que le paroxétine comportait un risque de suicide[91]. Dans une réponse écrite, Glaxo dit n avoir jamais perçu d'indice suggérant une association possible entre le suicide et le Paxil chez les adultes avant la fin de février 2006[7]. Pourtant, des enquêteurs du gouvernement ont trouvé que la compagnie possédait ces informations dès 1998 et David Healy a trouvé dans des documents corporatifs internes que 25 % des volontaires bien portants avaient fait l'expérience d'agitation et d'autres symptômes d'akathisie pendant qu'ils consommaient du Paxil[80]. D'autres études ont trouvé des risques élevés du même ordre tant chez les enfants que chez les adultes[94].

Après la première émission de Panorama, on demanda au public de transmettre par courriel à la BBC, leurs expériences avec ce médicament et 1374 messages furent lus par le pharmacologue clinique Andrew Herxheimer et le chercheur Charles Medawar, le cofondateur de Social Audit. Un stéréotype s'en dégageait. Bien que Glaxo ait fortement nié que les ISRS provoquent la dépendance et peuvent mener au suicide, il était manifeste que ces deux prétentions étaient fausses. Il était aussi manifeste que ce médicament peut provoquer de l'hostilité et entraîner le meurtre, par exemple : « Après trois jours de consommation du paroxétine, il passa la nuit assis, se contraignant à se calmer parce qu'il voulait tuer tout le monde dans la maison[62]. » La richesse des rapports des patients était impressionnante. C'est ainsi que plusieurs ont décrit des sensations de chocs électriques dans la tête ainsi que des troubles visuels quand ils ont tenté d'arrêter; pareilles réactions avaient été codées par les autorités comme étourdissements ou paresthésie.

La passivité de l'agence de réglementation des médicaments pendant tant d'années scandalisa tant Charles Medawar qu'il en vint à réclamer la fermeture des agences de réglementation des médicaments parce qu elles sont toujours les dernières à reconnaître les éffets désastreux des médicaments. En raison des révélations reçues des patients, l'agence de réglementation du Royaume-Uni accepte maintenant les déclarations d'effets secondaires néfastes soumises directement par les patients, court-circuitant le passage obligé par le médecin.

Après que j'eus commencé à faire de la recherche sur les ISRS, j'ai participé régulièrement à des activités des médias au sujet de ces médicaments et j'ai entendu bien des histoires effrayantes. Elles se ressemblent toutes et je donne un extrait que m'a expédié un patient qui avait fui la tyrannie d'un traitement portant sur toute la vie, et celle des psychiatres incompétents :

> Après un événement traumatique (choc, crise et dépression), on m'a prescrit des pilules du bonheur, sans me donner d'information à propos des effets secondaires possibles. Une année plus tard, je demandai au psychiatre de m'aider à arrêter le médicament parce que je ne pensais pas qu'il fût utile. Quand je quittai son bureau, la psychiatre m'avait persuadé que j'étais sous-traité et qu'il faudrait augmenter ma dose. Elle me mit en garde contre l'arrêt du médicament, car cela pourrait m'enfoncer dans la dépression chronique.
>
> Pendant une période où la psychiatre était en congé maladie de longue durée, j'eus le courage, aidé par un psychologue, de cesser progressivement le médicament. J'avais été sous médication pendant 3,5 ans et j'étais devenu de plus en plus léthargique et indifférent à tout. C'était comme s'échapper du couvert d'une assiette à fromages. L'arrêt progressif n'est pas sans problème, en raison de la foule des symptômes de sevrage
>
> Quand la psychiatre revint de son congé maladie, elle a été « insultée » par ma décision d'arrêter la médication. Pourtant, j'étais bien mieux et en réponse à ma question stipulant que je n'étais plus déprimé, elle me dit « Je ne sais pas. » « Mais

si je ne veux pas de pilules du bonheur ? » « Eh bien, dans ce cas, je ne peux pas vous aider! » fut la réponse. Je n'ai pas mentionné le nom du médicament, mais ce psychiatre avait une relation étroite ave un manufacturier de pilules du bonheur.

On me parle d'étudiants en médecine qu'on traite avec des pilules du bonheur quand ils ont des difficultés dans leurs études, presque toujours en invoquant le mythe erroné de la correction du déséquilibre chimique et aussi en comparant cette pratique à celle de l'insuline dans le cas du diabète. Quand les étudiants présentent des symptômes de sevrage au moment où ils tentent d'arrêter le médicament, on leur dit que ce n'est pas du sevrage mais une rechute de la maladie et qu'ils auront probablement besoin du médicament pour le reste de leur vie.

Je dois reconnaître que cela m'enrage et m'attriste profondément, particulièrement parce qu'il semble qu'on soit incapable d'apprendre quoi que ce soit des faits passés. Dans les années 1880, le gouvernement du Royaume-Uni ne pensait pas que la consommation d'opium en Inde puisse provoquer des « conséquences dommageables ». Dans les années 1930, quatre ordonnances sur dix contenaient des bromures et le problème de l'intoxication chronique n'était pas reconnu tout comme, au même moment, la dépendance aux barbituriques n'était pas reconnue et les médecins qui la signalaient, étaient ignorés[62]. Il fallut 40 ans, 40 années, avant que le problème de l'addiction soit reconnu par le ministère de la Santé du Royaume-Uni et que l'on comprenne que le motif pour lequel les gens continuaient les barbituriques indéfiniment n'était pas la maladie mais l'impossibilité d'arrêter sans endurer une grande souffrance[62]. En 1955, on fabriquait aux Etats-Unis tellement de comprimés de barbituriques que 7% de la population pouvait consommer un comprimé chaque jour[95].

Dans les années 1960, les médecins croyaient que les benzodiazépines étaient inoffensives et les prescrivaient pour pratiquement n'importe quoi. À l'apogée de leur utilisation, les ventes correspondaient à une consommation par près de 10% de toute la population du Danemark[96], ce qui est extraordinaire puisque leur effet disparaît après quelques semaines en raison de la tolérance et

parce que ces médicaments sont très toxicomanogènes et provoquent beaucoup de d'effets nocifs. Les études cliniques sont préjugées, mais quand on les utilise comme somnifères − avant que s'installe la tolérance et qu'ils soient toujours actifs − l'augmentation de la durée du sommeil est de 15 minutes chez les personnes âgées insomniaques alors que les effets cognitifs indésirables sont cinq fois plus fréquents, les effets psychomoteurs indésirables trois fois plus fréquents et la fatigue en plein jour quatre fois plus fréquente[97]. Les patients qui consomment ces médicaments ont aussi un risque plus élevé de chutes et d'accidents de la circulation tandis qu'une autre étude a trouvé que la consommation de benzodiazépines augmente le risque de démence de près de 50 %[98]. Pourquoi un vieillard consommerait-il un médicament si dangereux plutôt que de lire un livre jusqu'à ce que le sommeil survienne naturellement ?

Les compagnies ont nié pendant des décennies que les benzodiazépines causent la dépendance et elles ont eu le dernier mot. Bien que la dépendance grave ait été établie dès 1961, elle ne fut reconnue de manière générale que plus de 20 ans plus tard[27]. En 1980, le régulateur de médicaments du Royaume-Uni conclut, sur la foi des déclarations d'effets secondaires indésirables adressées à l'agence, que seulement 28 personnes étaient devenues dépendantes des benzodiazépines entre 1960 et 1977[62]. On sait maintenant que le vrai nombre est plus vraisemblablement autour de 500 000 ou 20 000 fois plus!

Puisque médecins et régulateurs refusent les leçons de l'histoire, j'étais ravi de soutenir un étudiant au doctorat qui souhaitait faire la recherche : « *Pourquoi l'histoire se répète-t-elle ? Une étude des benzodiazépines et des antidépresseurs* (ISRS)[99]. Nous avons trouvé que la définition de la dépendance sur un produit avait changé entre le DSM III et le DSM IIIR qui parut en 1987 dans lequel les critères de définition de la dépendance ont été rétrécis de manière à inclure aussi des manifestations cognitives, physiologiques et comportementales[51]. Ce changement important survint après qu'on eut reconnu la dépendance aux benzodiazépines et − d'une manière très commode − juste avant que les ISRS soient mis en marché, en 1988. Ce fut un écran de fumée qui servit à détourner l'attention du fait que les ISRS provoquent aussi la dépendance.

Nous avons trouvé que les symptômes d'interruption sont décrits en termes semblables pour les benzodiazépines et les ISRS et très semblables pour 37 des 42 symptômes identifiés pour signaler un sevrage des ISRS. Nommer les mêmes problèmes de sevrage de dépendance pour les benzodiazépines et les réactions de retrait pour les ISRS est complètement irrationnel. En ce qui concerne les patients, c'est le même problème. Il leur est bien difficile d'arrêter la consommation des deux types de médicaments.

Un autre point de ressemblance avec les benzodiazépines est qu'il fallut plusieurs années après quelles eurent l'information en main, pour que les agences de réglementation des médicaments donnent l'alerte à propos de ces produits[99]. L'agence britannique a trahi ces données lorsqu'elle décrivit les réactions de sevrage aux ISRS comme généralement rares et bénignes. Une analyse des effets indésirables signalés par des chercheurs indépendants a montré que ces réactions avait été classifiées modérées dans 60 % des cas et graves dans 20 % par le même régulateur britannique qui annonça à la population quelles étaient bénignes[52]. Ce qu'ils ont aussi découvert c'est que les tentatives de suicide étaient souvent classées par les compagnies comme des surdoses non accidentelles.

Tout comme pendant les années 1960 pour les benzodiazépines, les compagnies, aidées par les psychiatres meneurs d'opinion à leur solde et les régulateurs de médicaments qui ne voulaient rien voir, ont intoxiqué plusieurs millions de patients avec des médicaments dont la plupart n'avait nul besoin. Quand les gens parvenaient à redevenir abstinents, que ce soit des benzodiazépines ou des ISRS, les tactiques des compagnies ne changèrent pas : blâmer la maladie, pas les pilules[21,24,62]. Les compagnies ont nié énergiquement que leurs ISRS puissent mener à la dépendance même quand elles avaient, dès le début montré dans leurs propres études non publiées que les volontaires bien-portants devenaient dépendants après quelques semaines de traitement avec ce médicament[24].

Il est vraiment étonnant que les compagnies soient parvenues à réussir à ce point avec leurs tromperies et inquiétant que les psychiatres les aient crues. Les ISRS réduisent le nombre des récepteurs de sérotonine du cerveau[21] de sorte que lorsque le médicament est arrêté subitement, les patients se sentiront mal, tout comme un alcoolique ou bien un fumeur se sentiront mal quand ils n'ont plus

accès à de l'alcool ou à des cigarettes. Il en découle que peu importent les symptômes, il ne faut pas les interpréter comme s'ils signifiaient que le patient est toujours déprimé et en manque de traitement. Le pire argument que j'ai entendu est que les patients ne sont pas dépendants parce qu'ils ne requièrent pas des doses plus élevées. Si cela était vrai, les fumeurs ne sont pas dépendants à la nicotine parce qu'ils ne consomment pas plus de cigarettes ! Il est incroyable de voir les sornettes que les professeurs de psychiatrie m'ont racontées pour entretenir la capacité d'auto-aveuglement de leur spécialité.

Le vrai risque de rechute de dépression d'un patient qui est en rémission est petit. Il est impossible de déterminer à quel point il est petit chez les patients traités avec des ISRS parce que ces médicaments ont débalancé l'équilibre normal du cerveau. Par contre, il est clair que la plupart des symptômes qui surviennent après l'interruption brusque d'un ISRS ne sont pas des symptômes de dépression mais des symptômes de sevrage[51]. Même quand on tente le retrait progressif des ISRS après un traitement comportemental réussi de la panique et de l'agoraphobie, lesquelles n'ont rien à voir avec la dépression, près de la moitié des patients ont des symptômes de sevrage[100]. Malheureusement, des médecins entretenant de nombreuses relations d'affaires avec les fabricants de ces médicaments sont prêts à soutenir la diffusion de ces fantasmes dans leurs recherches. Stuart Montgomery du Royaume-Uni est parmi les premiers qui semblent disposés à interpréter tout symptôme de sevrage comme une manifestation de rechute[62,101,102]. En 2003, une révision systématique, parue dans le Lancet, rapportait que 41 % des patients rechutaient quand ils continuaient avec un placebo par comparaison à 18% quand ils continuaient avec un médicament[103], mais il est incorrect d'interpréter les symptômes qui surviennent après l'interruption brusque d'un médicament comme signifiant une rechute.

Nos concitoyens sont médicamentés à peu près au même niveau aujourd'hui qu'ils l'étaient il y a cinquante ans. La réduction de plus de 50 % de l'utilisation des benzodiazépines a été compensée par une augmentation du même ordre de grandeur de l'utilisation des ISRS (voir l'illustration 17.1)[27]. Les ISRS sont utilisés pour traiter plusieurs des mêmes maladies qu'on traitait

avec les benzodiazépines et il me semble un peu trop commode que les psychiatres disent maintenant qu'une grande partie de ce qu'ils qualifiaient autrefois d'anxiété − quand il était encore correct d'utiliser les benzodiazépines − était en réalité de la dépression de sorte qu'ils peuvent maintenant utiliser des ISRS pour traiter les mêmes patients. Le changement du traitement des troubles anxieux des benzodiazépines aux ISRS est survenu en dépit de l'absence de toute preuve justifiant ce changement[27].

Nous avons déjà vu pareille explosion d'indications douteuses pour les ISRS que nous avions déjà vues pour les benzodiazépines, et pour les barbituriques avant cela, bien que tous ces médicaments provoquent l'addiction[51,99,104]. Jusqu'en 2003, le régulateur britannique des médicaments a propagé le mensonge selon lequel les ISRS ne provoquent pas l'addiction alors que la même année, l'OMS a publié un rapport signalant *que trois ISRS (le fluoxétine, le paroxétine et la sertraline) comptaient parmi les 30 premiers médicaments dans la hiérarchie de tous les médicaments susceptibles de provoquer de la dépendance quon ait jamais rapportés*[67].

FIGURE 17.1 Les ventes totales d'inhibiteurs de la réabsorption des neurotransmetteurs et des benzodiazépines et analogues des benzodiazépines de 1970 à 2007 en doses définies par 1000 personnes par jour.

18. INCITER LES ENFANTS AU SUICIDE AVEC DES PILULES DU BONHEUR

ÉTUDE 329 DE GLAXO

En 2001, GlaxoSmithKline publia une étude faite chez les enfants et les adolescents, letude 329[1]. Cette étude rapportait que le Paxil (Seroxat) était efficace avec de très légers effets secondaires, une étude faisant autorité et fréquemment citée, pas moins de 184 fois à compter de 2010, ce qui est remarquable. Toutefois, cette étude était frauduleuse. Nous le savons parce que le Procureur général de l'État de New York a poursuivi la compagnie en 2004 pour fraude répétée et persistante en cachant les effets nocifs du Paxil[2], ce qui rendit publiques les archives de la compagnie comme partie du règlement à l'amiable.

Glaxo a menti à ses vendeurs, leur disant que l'Étude 329 avait démontré une efficacité et une sécurité REMARQUABLES[3], alors que la compagnie admettait dans ses documents internes que l'étude n'avait pas montré que le Paxil fut efficace. L'étude n'avait pas prouvé l'efficacité pour aucun des huit résultats mentionnés dans le protocole, mais elle avait trouvé des dommages potentiels. Ces faits incontestables ont été effacés par des manipulations élaborées des données de sorte que l'article qu'on publia, qui avait été rédigé par des rédacteurs anonymes, comptait 22 « auteurs » et finissait par rapporter des effets positifs[3,4]. Le triturage des données produisit quatre effets significatifs sur le plan statistique après des regroupements variés de ces données, et il était manifeste qu'on avait tenté toutes sortes de variations avant que les données crachent le morceau. L'article ne contenait aucune trace de la manipulation ; en fait il annonçait d'une manière mensongère que les nouveaux résultats avaient été annoncés *a priori*.

Pour les effets préjudiciables, les manipulations étaient encore

plus grossières. Le rapport interne inédit qui devint accessible grâce au procès montrait qu'au moins huit enfants étaient devenus suicidaires en consommant du Paxil contre un seul avec le placebo. Cela était un effet sérieux et statistiquement significatif du Paxil (P=0.035). Il survint 11 effets secondaires graves parmi 93 enfants traités au Paxil par comparaison à 2 parmi 87 enfants traités au placebo, ce qui était aussi significatif (P=0,01, mon calcul ; l'article ne dit pas que cette différence est significative sur le plan statistique). Ce qui signifie que pour chaque groupe de 10 enfants qu'on traite au Paxil plutôt qu'au placebo, il survient un effet secondaire indésirable grave (l'inverse de la différence de risque, 11/93 - 2/87, est 10). Pourtant le résumé de l'article se terminait de la manière suivante :

« Conclusions : Le paroxétine est généralement bien toléré et se révèle efficace pour la dépression majeure chez les adolescents. »

Une version préliminaire de l'article préparée pour le *JAMA* ne disait pas un mot des effets secondaires graves ! *JAMA* refusa l'article et des versions ultérieures mentionnaient que l'aggravation de la dépression, l'instabilité émotive, les céphalées et l'hostilité étaient tenues pour être liées ou possiblement liées au traitement. L'article publié fait mention des effets secondaires graves, mais seul le mal de tête d'un patient a été retenu par un des chercheurs du comme associé au traitement à la paroxétine. J'ai mes doutes à propos du fait que les médecins traitants de la recherche aient vraiment pris ces décisions. Compte tenu de ce que les effets secondaires indésirables avaient signalé à la société et qu'ils sont apparus dans les premières versions de l'article, il est plus probable que ce soit les gens employés par Glaxo qui aient interprété les torts infligés par le médicament d'une manière aussi généreuse. Dans l'article publié, cinq cas d'idées et de comportements suicidaires furent présentés sous « l'instabilité émotive » et trois autres cas d'idées suicidaires et d'auto mutilation ont été classés sous « hospitalisation ».

Au moins trois adolescents ont menacé ou tenté de se suicider mais on n'en parle pas dans l'article. Le premier auteur, Martin Keller, écrivit qu'ils ont été retirés de l'étude pour insuffisance de coopération[2]. D'autres problèmes n'apparaissaient pas non plus dans l'article. Pour l'un des adolescents suicidaires, le psychiatre

traitant demanda à un des chercheurs de l'étude de lever l'aveuglement, ce qu'il refusa de faire bien que le protocole ait prévu une procédure pour le faire. Un autre adolescent « non coopérant » avala 82 comprimés de paracétamol, ce qui constitue une dose létale. Ce qui est très curieux, c'est qu'un autre adolescent fut recruté avec le même numéro que l'adolescent suicidaire, bien que cela devrait être impossible, mais peut-être que le nouveau patient consomma ce qui restait du médicament sous étude ? Cela soulève la possibilité embarrassante que quelques patients qui évoluaient mal aient été retirés de l'étude. Quand la FDA demanda à la compagnie de revoir les données, quatre cas additionnels d'intention d'automutilation, d'idéation suicidaire ou de tentative de suicide, tous dans le groupe de la paroxétine, s'ajoutèrent.

Keller est tout un personnage. Il a facturé en double ses frais de voyage qui lui ont été remboursés tant par son université que par le commanditaire de l'étude. En outre, le ministère de la Santé mentale du Massachusetts avait payé au Département de psychiatrie de l'Université Browns, dirigé par Keller, des centaines de milliers de dollars pour financer de la recherche qu'on ne faisait pas. Keller recevait lui-même chaque année des centaines de milliers de dollars de sociétés pharmaceutiques, sommes qu'il ne déclarait pas. Une travailleuse sociale trouva dans un couloir un disque informatique qu elle ouvrit pour savoir à qui elle devrait le retourner. Elle comprit que des adolescents étaient identifiés comme s'ils avaient été recrutés dans une étude, ce qui n'était pas vrai. Il appert que ces listes avaient été imaginées, ce qui était possible étant donné que la compagnie pharmaceutique offrait 25 000 dollars pour chaque adolescent vulnérable. Le président d'un chapitre de l'Alliance nationale pour les malades mentaux, censée être un organisme de défense des patients largement commanditée par la grande industrie pharmaceutique, donnait des conférences aux patients et à leurs parents, payés par l'industrie pharmaceutique, ce qu'il ne disait pas alors c'est que ses honoraires étaient blanchis[2].

Keller n'a jamais admis que quelque chose d'incorrect ait pris place dans sa manière de faire rapport de l'étude 329. Et ses indélicatesses n'ont pas nui à sa carrière. Son département a encaissé 50 millions de dollars en fonds de recherche et selon un porte-parole de l'Université: « Brown prend au sérieux l'intégrité de la recherche

scientifique. La recherche du Dr Keller sur le Paxil était conforme aux normes de la recherche de Brown. » Eh bien ! Merci de nous faire savoir qu'avec de telles normes d'éthique, il ne faut surtout pas chercher un poste à l'Université Brown.

Le rôle du périodique, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry,* était tout aussi déplorable. Même quand on donna aux directeurs de la rédaction des preuves montrant que l'article trahissait les faits connus, ils refusèrent de transmettre ces faits à la communauté médicale et de rétracter l'article, sabotant ainsi leur statut scientifique et leur obligation déontologique envers les prescripteurs et leurs patients[4]. L'explication de la veulerie de ce périodique se trouverait peut-être dans la rémunération de son propriétaire.

Ce qui a provoqué la plus grande protestation sociale est le fait que Glaxo ait fait la promotion de son médicament pour les enfants, bien quon ait fait la preuve de son impuissance chez eux et de son extrême danger, au point qu'il n'a pas été autorisé pour utilisation chez les enfants. Cette mise en marché illégale impliquait le fait de cacher les études montrant que le Paxil n'était pas efficace[5]. Un document corporatif montre que la société savait ce quelle faisait: « Il serait inacceptable sur le plan commercial d'inclure un énoncé signifiant que l'efficacité n'avait pas été démontrée puisque, ce faisant, il en découlerait un affaiblissement du profil du paroxétine[4]. »

Ce marketing sans scrupule se révéla efficace. De 1998 à 2001, cinq millions de prescriptions furent écrites chaque année pour donner du Paxil et du Zoloft à des enfants et à des adolescents[6]. Il ne faut pas oublier que de véritables tragédies sont camouflées derrière les nombres et que des gens bien réels ont payé de leur vie les mensonges, les fraudes et les crimes des compagnies pharmaceutiques[7]:

> Matt Miller était malheureux. Venant de déménager dans un nouveau quartier et une nouvelle école, Matt se trouvait projeté dans un territoire inconnu où il ne disposait plus du soutien de ses vieux amis avec lesquels il avait grandi. Cet été-là, on prescrivit du Zoloft à Matt et on lui demanda d'appeler son médecin une semaine plus tard. Un dimanche

soir, après avoir pris, sa septième pilule, Matt se rendit à sa chambre et plus précisément dans le garde-robe où se trouvait un crochet juste un peu plus haut que sa propre taille. Matt se pendit, ayant dû lever ses jambes du plancher et les maintenir en l'air jusqu'à ce qu'il perde conscience. Il n'avait que treize ans.

Jeremy Lown, un adolescent, souffrait du syndrome de la Tourette. Pour traiter ses épisodes de tics incontrôlables et ses crises de vociférations, son neurologue lui prescrivit du Prozac. Trois semaines après avoir commencé le médicament, il se pendit dans le boisé derrière son domicile[8].

Candace, une fillette de douze ans, s'était vu prescrire du Zoloft parce quelle souffrait d'anxiété. C'était une enfant heureuse qui n'avait jamais été déprimée et n'avait jamais eu d'idée suicidaire. Elle se pendit après quatre jours de traitement[9].

Le médecin de son enfant donna à Vicky Hartman un échantillon de Zoloft. Elle ne souffrait d'aucun trouble mental, mais elle avait mentionné avoir besoin d'un stimulant pour l'aider avec le stress. Peu après avoir commencé le médicament, elle fit feu sur son mari puis retourna l'arme contre elle[8].

Un homme se pendit après avoir pris du Prozac que son cardiologue lui avait prescrit pour une douleur thoracique tandis qu'une femme se suicida par balle après avoir pris du Prozac que son médecin de famille lui avait prescrit pour traiter une migraine.

Justin Cheslek, un étudiant de vingt ans, avait du mal à dormir et son médecin lui prescrivit un somnifère[10]. Quelques jours plus tard, il signala à son médecin que le somnifère l'étourdissait et le « déprimait ». Le médecin lui donna du Paxil et Justin raconta à sa mère que le Paxil le faisait sentir mal, tendu et irritable, puis incapable de se tenir tranquille et de se concentrer. Deux semaines plus tard, le médecin lui donna un autre ISRS, l'Effexor (venlafaxine), qui le fit convulser après le premier comprimé. Justin continua de se sentir « vraiment mal » et trois semaines après avoir consommé un premier comprimé de Paxil, il se pendit. Justin n'avait pas d'histoire de dépression et s'il n'avait pas utilisé le terme « déprimé », on ne lui aurait probablement pas prescrit de ISRS. Il n'avait que du mal à dormir. Pendant les jours précédant son décès, Justin décrivit la

sensation de vouloir sauter en dehors de sa propre peau, un symptôme typique de l'akathisie, qui peut mener au suicide.

En novembre 2010, Brennan, le fils de dix-huit ans de Nancy et Shaun McCartney, consulta le médecin de la famille pour un mauvais rhume[11]. Ce collégien extraverti a mentionné qu'il ressentait de la tristesse pour avoir rompu avec une fille qu'il fréquentait depuis trois mois. Il quitta le cabinet avec une prescription pour un antibiotique et un échantillon de Cipralex. Nancy exprima son inquiétude parce que Brennan n'avait pas d'histoire de dépression, mais il l'assura que le médecin lui avait dit que le médicament l'aiderait. Le quatrième jour, Brennan semblait agité quand il quitta la maison et ne rentra pas. On trouva sa dépouille le jour suivant. Il s'était pendu dans un parc du voisinage. Nancy a voulu alerter les autres Canadiens à propos du Cipralex et présenta un signalement d'effet secondaire indésirable et, quand elle s'aperçut qu'il y avait une faute de frappe dans son document, elle appela l'organisme de surveillance pour qu'on corrige son document. Elle demanda aussi qu'on lui donne une copie corrigée mais on lui dit quelle devrait présenter une demande d'accès à l'information. Sept mois plus tard, n'importe qui recherchant Cipralex dans le répertoire MedEffect aurait trouvé 317 signalements comprenant cinq suicides, 12 tentatives de suicide et bien des références à des idées suicidaires mais pas le signalement de Nancy. Quand un journaliste qui écrivait un article sur cette tragédie demanda à Santé Canada pourquoi, un porte-parole répondit des semaines plus tard que le signalement se trouvait dans la base des données et lui fournit une capture d'écran. Toutefois, des recherches subséquentes utilisant les mêmes critères de recherche ne sont pas parvenues à le retrouver. C'est incroyable. Même les suicides qu'on a signalés aux autorités restent introuvables dans leurs dossiers.

Voici l'exemple vécu par une maman et montrant que la publicité au grand public des médicaments ordonnancés, laquelle est permise aux États-Unis, peut tuer des bien portants qui n'ont pas besoin de ces médicaments[12]:

> Il y a dix ans, Caitlin, ma pétillante adolescente revint de vacances passées chez des parents américains, où les médicaments ordonnancés sont largement annoncés ; elle avait vu

une publicité sur un médicament antidépresseur appelé Prozac et elle voulait l'essayer. Elle se rendit chez l'omnipraticien du coin et il lui fallut huit minutes pour obtenir une prescription. Soixante-trois jours plus tard, pendant lesquels elle connut une descente prodigieuse dans un chaos sans précédent, comprenant des mouvements involontaires, des cauchemars violents et de l'automutilation, elle se suicida par pendaison.

LE CAMOUFLAGE DES SUICIDES ET DES TENTATIVES DE SUICIDE DANS LES ÉTUDES CLINIQUES

Je vais explorer ici ce que sont les vrais risques de suicide et de suicidalité des ISRS. Ils sont certainement beaucoup plus grands que ce que nous ont dit les compagnies pharmaceutiques. David Healy a fait une étude comptant 20 volontaires, dont aucun ne présentait une histoire de dépression ou d'autre maladie mentale, et à sa stupéfaction, il s'en trouva deux pour devenir suicidaires une fois qu'ils eurent pris de la sertraline[13]. L'une des deux était sur le point de quitter son domicile pour se tuer en se jetant devant un train ou une voiture quand un appel téléphonique lui sauva la vie. Les deux volontaires étaient toujours troublés plusieurs mois plus tard au point de s'interroger sérieusement sur la stabilité de leur personnalité. Les études de Pfizer faites avec des volontaires en bonne santé ont montré des effets désastreux de même nature, mais presque toutes ces informations sont cachées dans les dossiers de la société[13].

Les réviseurs de la FDA et des chercheurs indépendants ont trouvé que les grandes sociétés avaient caché les cas d'actes et d'idées suicidaires en les étiquetant sous « instabilité émotive[13,15]. Toutefois, les dirigeants de la FDA ont supprimé cette information. Quand l'ofificier de la sécurité Andrew Mosholder en vint à la conclusion que les ISRS augmentent la suicidalité chez les adolescents, la FDA l'empêcha de présenter ses découvertes à une réunion du comité consultatif et supprima son rapport. Quand le rapport fit l'objet d'une fuite, la réaction de la FDA fut de mener une enquête criminelle sur la fuite[16,17].

D'autres problèmes se présentaient. Dans les données fournies

par GlaxoSmithKline à la FDA à la fin des années 1980 et au début des années 1990, la compagnie avait inclus les tentatives de suicide survenues pendant la période de sevrage avant que les patients aient été randomisés aux résultats des groupes sous placebo des études mais ne l'avait pas fait pour les groupes sous paroxétine. Un psychiatre de Harvard, Joseph Glenmullen, qui avait étudié les documents déposés pour les avocats dit qu'il était virtuellement impossible que Glaxo ait simplement mal interprété les données. Martin Brecher, le scientifique de la FDA qui avait révisé la sécurité de la paroxétine, dit que cette utilisation des données de la période de sevrage était injustifiée[18]. En effet, je pense que c'est frauduleux.

David Healy a écrit en 2002[19] que, sur la foi des données qu'il avait obtenues de la FDA, trois des cinq tentatives de suicide du groupe sous placebo de l'étude de la sertraline[30] étaient survenues pendant le sevrage plutôt que pendant le traitement au placebo et que deux suicides et trois des six tentatives des groupes sous placebo de l'étude de la sertraline[30] étaient aussi survenues pendant la période de sevrage. Pfizer et Glaxo[31,33] n'ont pas contesté les observations de Healy, mais Glaxo a, une fois de plus, donné un exemple éclairant du fait que ses mensonges sont complètement hors proportion[22]:

> *L'analyse du « médicament » comparé au « vrai placebo » du Dr Healy n'est pas qu'invalide sur le plan scientifique, elle est aussi trompeuse. Le trouble dépressif majeur est une maladie potentiellement très sérieuse associée à une morbidité substantielle, à la mortalité, aux idées suicidaires, aux tentatives de suicide et aux suicides réussis. Les conclusions non fondées concernant l'utilisation et les risques des antidépresseurs, y compris la paroxétine, ne rendent pas services aux malades ni aux médecins.*

Alors, doit-on faire confiance aux gens qui camouflent délibérément les effets comme les suicides provoqués par leur médicament et qui cachent leurs études quand elles montrent qu'ils sont sans effet et qui tirent des milliards de leurs escroqueries, qui ne sont redevables qu'à leurs actionnaires et qui tentent néanmoins de nous convaincre que le bien-être des patients est leur souci primordial ? Ou devrait-on plutôt se fier à un universitaire comme

Healy dont c'est le travail de s'occuper du soin des patients ?

Au moins trois compagnies, Glaxo, Lilly et Pfizer, ont ajouté des cas de suicide et de tentatives de suicide aux patients assignés au groupe sous placebo dans leurs études, en dépit du fait que ces tragédies ne sont pas survenues pendant que les patients étaient sous placébo[13,19,23,25]. Ces omissions peuvent être importantes pour les compagnies dans les cas de poursuites judiciaires. Par exemple, un homme traité à la paroxétine avait tué son épouse, sa fille et sa petite-fille avant de se suicider, mais Glaxo a soutenu que ses études n'avaient pas montré une augmentation du risque de suicide liée à la paroxétine[26].

La généralisation de l'inconduite scientifique a sérieusement entaché notre perception des avantages et des effets nocifs liés aux ISRS. À titre d'exemple, une révision systématique a montré en 2004 que, lorsqu'on inclut les résultats des études non publiées, un profil risques/avantages favorable devient défavorable pour plusieurs des ISRS[27]. Toujours en 2004, un chercheur a utilisé les rapports complets des études de Glaxo devenus disponibles sur Internet par suite d'un procès et trouvé dans sa méta-analyse que la paroxétine augmentait significativement les tendances suicidaires, rapport de cotes de 2,77 (intervalle de confiance à 95 %, 1,03 à 7,41)[14]. Il a inclus trois études dont l'étude non publiée 377, qui n'avait pas montré que la paroxétine soit meilleure que le placebo (Glaxo avait énoncé dans un document interne « qu'il n'y avait aucun projet de publication lié à l'étude 377 »)[28]. Il a aussi inclus l'épouvantable étude 329. Il décrit qu'un garçon de 11 ans qui avait menacé de se faire du mal et qui avait été admis à l'hôpital avait été codé comme un cas de dépression exacerbée et qu'un garçon de 14 ans qui s'était mutilé puis exprimait du désespoir et des idées possiblement suicidaires ce qui l'avait amené à l'hôpital, avait été codé comme un cas d'agression.

On estime souvent que les ISRS n'augmentent le comportement suicidaire que chez les gens de plus de 25 ans mais cela n'est pas correct. Une analyse de la FDA de 2006 portant sur 372 études des ISRS comportant un placebo et des médicaments analogues ayant recruté 100.000 patients a montré que jusqu'aux environs de 40 ans, les médicaments augmentent le comportement suicidaire et qu'ils le réduisent chez les patients plus âgés (voir l'illustration

18.1)[29]. Toutefois, comme on l'expliquera plus loin, c'est bien pire que cela. Une faiblesse importante de l'étude de la FDA est liée au fait que l'agence a demandé aux compagnies de répartir les effets secondaires indésirables potentiellement liés au suicide et de les faire parvenir à la FDA, laquelle n'a jamais vérifié si la répartition était valide et exhaustive. Nous savons déjà que les compagnies ont triché sans aucune honte en publiant les évènements liés au suicide. Pourquoi auraient-elles mis fin à leurs tricheries alors qu elles savaient que la FDA ne vérifiait pas ce qu elles faisaient ? En outre, la collecte des effets indésirables se limitait à la première journée suivant la fin du traitement alors que la cessation des ISRS augmente le risque de suicide pendant plusieurs jours, sinon plusieurs semaines. Cette politique a sérieusement sous-estimé les torts des ISRS.

D'autres données montrent que la gigantesque étude de la FDA ne peut pas être fiable. Un document interne de Lilly datant de 1984 signalait que l'agence allemande des médicaments avait décrit deux suicides et seize tentatives de suicide survenus dans un groupe de 1427 patients traités à la fiuxétine dans des études cliniques malgré le fait que les patients à risque de suicide ont été écartés de ces études[30]. Un mémo provenant de Lilly Allemagne faisait la liste de neuf suicides survenus parmi 6 993 patients traités à la fluoxétine dans ces études[31]. Par comparaison, il n'y eut que cinq suicides dans l'analyse par la FDA de l'expérience de 52 960 patients traités avec des médicaments ISRS, c'est-à-dire un par 10 000 patients alors qu'on aurait attendu en trouver 74 et 68, respectivement, sur la foi des deux rapports de Lilly, c'est-à-dire 13 par 10 000 patients.

Bien des suicides manquent dans l'analyse de la FDA. Dans une méta-analyse de 1995, cinq suicides étaient survenus parmi 2 963 patients traités à la paroxétine[32], pour un taux de 17 par 10 000 patients. Cette méta-analyse a rapporté à tort, deux suicides survenus dans le groupe assigné au placebo alors que ces suicides sont survenus pendant la période de sevrage. Le régulateur des médicaments du Royaume-Uni a été beaucoup plus soigneux que la FDA et ne s en est pas tenu à la seule recherche des termes liés au suicide dans les documents, mais s est aussi donné le mal de lire les rapports et les histoires de cas[33]. *Ils montraient que la paroxétine était nuisible chez les adultes souffrant de dépression majeure.* Il y eut onze

tentatives de suicides pour la paroxétine (3 455 patients) et seulement une pour le placebo (1978 patients), P = 0.058 pour la différence. Je me demande pourquoi on n a pas signalé de suicide puisqu'on aurait pu en attendre six pour le groupe traité à la paroxétine.

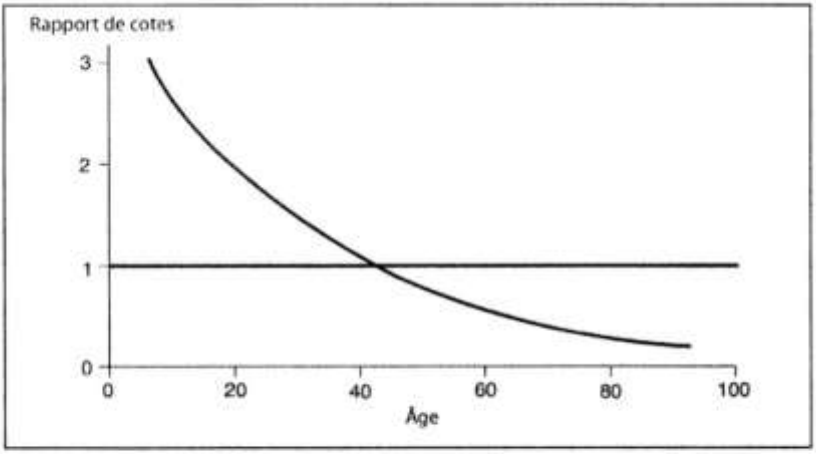


FIGURE 18.1 Méta-analyse par la FDA de 372 études contrôlées par placebo des ISRS et médicaments similaires, comprenant près de 100 000 patients. Les rapports de cotes pour comportement suicidaire sous médication par comparaison au placebo, par âge.

Une méta-analyse effectuée en 2005 sur les données d'un rapport préparé par le régulateur du Royaume-Uni, a trouvé neuf suicides dans un groupe de 23 804 patients[34], ou quatre par 10000. C'était un taux inhabituellement bas et l'on a montré que les compagnies sous-déclaraient le risque suicidaire[35]. D'autres bizarreries ont été observées. Les chercheurs ont trouvé que les automutilations non fatales et la suicidalité étaient sérieusement sous-déclarées par comparaison avec les suicides déclarés.

Une méta-analyse effectuée en 2005 des études publiées comprenant 87 560 patients et réalisées par des chercheurs indépendants, incluait tous les groupes d'âge et a trouvé deux fois plus de tentatives de suicide chez les personnes traitées au médicament que chez celles traitées au placébo[36]. Pourtant, ils ont aussi trouvé que plusieurs tentatives de suicides manquaient, par exemple, en

questionnant les chercheurs dont certains ont répondu que des tentatives de suicide n'avaient pas été déclarées alors que d'autres ont reconnu qu'ils ne les avaient même pas recherchées dans leurs études. D'autres problèmes liés à la conception des études étaient susceptibles de sous-estimer les tentatives de suicide, comme les événements survenant peu après la fin du traitement actif qui pourraient avoir été provoqués par le médicament mais qui n'ont pas été pris en compte.

Il est manifeste que les suicides, la suicidalité et la violence provoqués par les ISRS sont grossièrement sous-estimés[37] et nous en connaissons aussi les motifs. Premièrement, la fraude claire et nette. Ensuite, plusieurs événements liés au suicide ont été codés pour être autre chose. Troisièmement, l'industrie pharmaceutique a pris grand soin de préjuger ses études en ne recrutant que des participants à risque très bas de suicide. Quatrièmement, les compagnies ont encouragé les chercheurs à utiliser des benzodiazépines en plus des médicaments étudiés ce qui a atténué certaines des réactions violentes qui seraient autrement survenues. Cinquièmement, certaines études comportent des périodes d'introduction au médicament actif et les participants qui ne le tolèrent pas ne sont pas retenus pour la randomisation, ce qui frise l'inconduite scientifique puisqu'elle minimise artificiellement l'occurrence de la suicidalité. Sixièmement, et c'est peut-être la pire de toutes les erreurs systématiques, les événements survenant tôt après qu'on eut mis fin au traitement actif, par exemple, parce que les patients se sentaient très mal, pourraient fort bien avoir été des événements suicidaires provoqués par le médicament, mais on ne les enregistre pas. Septièmement, bien des études restent enfouies dans les archives des compagnies et ce ne sont pas les plus favorables.

Compte tenu de ce que je viens de décrire, et des faits rapportés un peu plus tôt, à savoir que les femmes d'âge moyen qui prennent de la duloxétine pour incontinence urinaire ont un taux de tentative de suicide qui est plus du double de celui des femmes du même âge, ma propre position sur tout cela est la suivante :

Les ISRS augmentent probablement le risque de suicide à tout âge.

Ces médicaments sont immensément nuisibles.

LE RAJEUNISSEMENT OU CITALOPRAM PAR LUNDBECK

Lundbeck a lancé le citalopram (Cipramil ou Celexa) en 1989. Il devint l'un des ISRS le plus largement utilisés et procura à la compagnie la plus grande partie de son revenu. C'était là une situation périlleuse, mais Lundbeck fut chanceuse. Le citalopram est un stéréo-isomère comprenant deux parties qui sont des images en miroir l'une de l'autre, une seule des deux étant cependant active.

Lundbeck breveta la moitié active avant qu'arrive à terme son vieux brevet et appela le médicament rajeuni, escitalopram (Cipralex ou Lexapro) quelle lança en 2002.

Quand le brevet du citalopram vint à expiration, des génériques du Cipramil apparurent sur le marché à des prix très inférieurs, mais le prix du Cipralex continua à être très élevé. Quand j'ai vérifié les prix danois en 2009, le Cipralex coûtait 19 fois plus cher par dose quotidienne que le Cipramil. Cette énorme différence de prix aurait dû décourager les médecins de recourir au Cipralex mais ce ne fut pas le cas. Les ventes du Cipralex étaient six fois plus élevées en termes monétaires que les ventes du citalopram tant dans les hôpitaux que dans les soins ambulatoires. J'ai calculé que si tous les patients avaient reçu le citalopram le moins cher à la place du Cipralex ou d'autres ISRS, les contribuables danois auraient pu épargner aux environs de 30 millions d'euros par année, ou 87 % de la somme totale dépensée en ISRS.

Comment se peut-il que les médecins soient aussi indifférents au trésor public auquel nous contribuons tous et pourquoi cela peut-il continuer d'une année à l'autre ? La vieille recette mélangeant l'argent à la recherche publicisée semble infaillible. Une psychiatre a décrit d'une manière éclatante que quand Lundbeck lança le Cipralex en 2002, la plupart des psychiatres danois (elle a bien dit la plupart, même s'il y a plus d'un millier de psychiatres au Danemark) ont été invités à une rencontre à Paris. Cette rencontre semble avoir été très plaisante, avec des conférenciers très coûteux − provenant évidemment tous de « l'écurie » de *Lundbeck* − hôtel luxueux et cuisine de gourmets. Un soit-disant voyage de « vendus ». Sous influence ? Non, bien sûr que non, un médecin n'est pas influençable, n'est-ce pas[38]?

Quand le brevet du Cipramil vint à expiration, Jack M Gorman

publia un article dans un supplément spécial du *CNS Spectrums,* un périodique neuropsychiatrique dont il est le rédacteur en chef[39] L'article concluait que l'escitalopram peut commencer à agir plus rapidement et avoir un effet général plus puissant que le citalopram[40]. Gorman était un consultant à la solde de Forest qui faisait la mise en marché des deux médicaments en Amérique du Nord et Forest a payé Medworks Media, l'éditeur du *CNS Spectrums,* pour imprimer l'article. Au même moment, *Medical Letter,* un bulletin pharmaceutique indépendant et sans publicité, avait aussi révisé les deux médicaments et n'avait pas trouvé de différence entre les deux[41].

Lors d'une occasion où l'on m'avait invité à donné une conférence aux psychiatres danois, j'avais exprimé mon doute qu'un médicament puisse être meilleur que lui-même à une personne assise près de moi à la table du repas. Elle était chimiste au service de *Lundbeck* et n'était pas d'accord avec moi. Elle m'envoya une copie de l'article de Gorman dans lequel on disait en page 2 : « Gracieuseté d'une subvention pour fins éducatives sans restriction de *Forest Pharmaceuticals Inc.* » Ah non ! Je pensais que je n'accepterais jamais une subvention pour fin d'éducation sans restriction d'une société pharmaceutique, fût-ce sous forme d'un article réimprimé, mais voilà que j'en avais une. Les trois auteurs travaillaient pour *Forest,* Gorman à titre de consultant et les deux autres pour la compagnie. L'article était une méta-analyse de trois études comparant les deux médicaments avec un placebo.

Que suis-je sensé faire d'un article publié dans un supplément commandité d'un périodique dont le rédacteur en chef est une personne aussi à la solde de la compagnie ? Rien, je dirais. On ne peut pas faire confiance à l'industrie pharmaceutique et un article publié dans ces conditions n'est rien d'autre qu'une publicité. Il existe tellement de manières de manipuler une étude et dans le cas des études sur les ISRS, la manière avec laquelle le statisticien gère les perdus de vue et les autres données manquantes est particulièrement critique[42]. En outre, Lundbeck se trouvait dans une situation désespérée. Il en découle que je ne croirai rien tant que je n'aurai pas eu accès aux données primaires pour les analyser moi-même.

Mais il n est pas nécessaire de se donner tout ce mal. Ce que *Forest* a publié, ce sont de petites différences entre les deux médi-

caments et entre les médicaments actifs et le placebo (voir l'illustration 18.2). Après huit semaines, la différence entre les deux médicaments était de 1 sur une échelle allant de 0 à 60 et la différence entre les médicaments actifs et le placebo était de 3. Il va de soi qu'une différence de 1 sur une échelle comportant 60 degrés ne saurait avoir de l'importance pour les patients. De plus, comme on l'a expliqué au chapitre 4, il ne faut pas grande tricherie avec le double insu pour trouver une différence de 3 entre les médicaments actifs et le placebo, même quand les médicaments n'ont aucun effet sur la dépression. Il n'existe donc aucune bonne raison pour utiliser un médicament qui coûte 19 fois plus cher que lui-même.

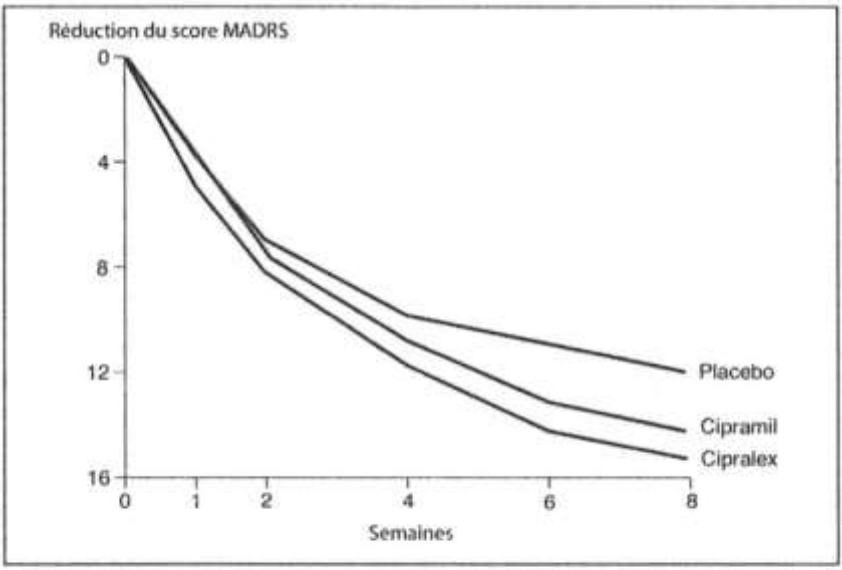


FIGURE 18.2 Évolution du score MDRS entre le départ et une période de huit semaines; l'échelle du score comprend les valeurs 0 à 60.
NdT: MADRS Signifie échelle de gradation de la dépression de Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)

La responsabilité officielle de l'Institut danois pour le traitement médicamenteux rationnel, lequel est financé par le gouvernement, est d'informer les médecins du Danemark au sujet des médicaments d'une manière fondée sur les preuves disponibles. En 2002, l'Institut révisa la documentation clinique pour le médicament d'imitation escitalopram et informa les médecins danois qu'il

ne comportait pas davantage manifeste sur l'ancien médicament qui contenait le même ingrédient actif[43]. *Lundbeck* déplora fortement cet énoncé dans la presse et soutint qu'il ne relevait pas de la compétence de l'Institut de prononcer des jugements susceptibles d'affecter la compétition internationale et de nuire aux exportations de médicaments danois[44].

Bien que les recommandations concernant les nouveaux médicaments relèvent parfaitement de la compétence de l'Institut, peu importent les conséquences pour les exportations des médicaments, l'Institut fut réprimandé par le ministre de la Santé, ce qu'il refusa de commenter quand un journaliste en fit la demande, pour des motifs qu'il est facile de comprendre. L'industrie pharmaceutique du Danemark s'emploie depuis des années à obtenir l'appui politique pour fermer l'Institut, qui est une épine à son pied puisqu'il réduit les ventes de médicaments dispendieux, mais elle n'y est pas encore parvenue.

Il semble que notre très réputé Institut gouvernemental n'aurait le droit de dire la vérité qu'à propos des médicaments que nous importons et non à-propos de ceux que nous exportons. Il s'agit là d'une position indéfendable qui montre que *les principes ne valent qu'à la condition de ne pas coûter trop cher.*

Deux ans après ces évènements, l'Institut annonça que 1 escitalopram était meilleur que le citalopram et pourrait être essayé quand l'effet du citalopram n'était pas satisfaisant[45]. L'Institut a dû se hisser sur ses orteils pour trouver la manière politiquement acceptable de se prononcer[46]. Son information aux médecins dit maintenant qu'ils devraient habituellement choisir le moins coûteux des ISRS puisqu'il n'y a pas de différence importante entre ces médicaments. À propos de l'escitalopram, l'Institut a énoncé ce qui suit : « Deux études ont montré que l'effet de l'escitalopram survient un peu plus vite que celui de la venlafaxine et du citalopram, mais avec le même effet maximal » et « Dans une seule étude, il s'est avéré possible dans une analyse de sous-groupe que l'escitalopram puisse être un peu mieux dans la dépression grave que la venlafaxine et le citalopram. »

J'ai bien rigolé quand j'ai vu les quatre références données en appui à ces déclarations. Le papier est reconnaissant comme on dit :

il ne proteste jamais, peu importe ce qu'on écrit sur lui. Un des auteurs universitaires était Stuart Montgomery, qui avait caché qu'il avait travaillé pour Pfizer, l'aidant à obtenir l'approbation de la sertraline en même temps qu'il travaillait pour le régulateur des médicaments du Royaume-Uni qui avait approuvé le médicament (voir le chapitre 10). J'ai rigolé encore quand une employée de l'Institut fut interviewée pour les nouvelles télévisées. Elle s'est trouvée talonnée par le journaliste qui lui demandait si elle pouvait imaginer une situation dans laquelle il pourrait se révéler avantageux que le médicament agisse plus rapidement. Oui, répondit-elle, quand une patiente s'apprête à sauter par la fenêtre ! Elle a appris à la dure comment se comporter avec la presse. Les plaisanteries ne passent pas aux nouvelles, particulièrement quand des patients sont en cause. C'était doublement ironique puisqu'on n'a jamais démontré que les ISRS réduisent le risque du suicide : ils semblent plutôt l'augmenter (voir plus haut).

Quatre révisions indépendantes des preuves disponibles, par la FDA, le groupe conseil américain Micromedex, le Conseil médical de Stockholm et l'Institut du Danemark, ont conclu que l'escitalopram n'offre aucun avantage significatif sur son prédécesseur[47]. La révision Cochrane de l'escitalopram dit qu'il est meilleur que le citalopram mais met en garde au sujet de cette conclusion en raison de la possibilité d'un préjugé de commandite[48]. Les études ont été menées par Lundbeck et nombreuses sont les études d'antidépresseurs qui ne paraissent jamais parce quelles ne sont pas positives. De plus, la déclaration des résultats des études retenues était souvent ambiguë ou incomplète. Les analyses réalisées par des gens désintéressés qui ont eu accès aux données primaires, comme les scientifiques travaillant pour les agences de régulation ont trouvé à répétition qu'il n'existe pas de différences importantes des avantages ni des effets nocifs entre les ISRS alors que ce qui est publié est sérieusement trompeur[29,42,49]. Des révisions exhaustives effectuées par d'autres chercheurs n'ont pas réussi, elles non plus, à trouver des différences importantes[50].

En 2003, Lundbeck a enfreint le code de conduite de l'industrie britannique dans sa publicité[51]. La compagnie a contrevenu au code à cinq reprises, notamment en prétendant que « le Cipralex est significativement plus efficace que le Cipramil pour le traitement de

la dépression ». La compagnie a aussi imputé des effets secondaires indésirables au citalopram dans sa documentation sur l'escitalopram qui n'étaient pas mentionnés dans le matériel promotionnel du citalopram. Ce qui confirme l'adage selon lequel est surprenante la vitesse à laquelle un bon médicament devient un mauvais médicament quand apparaît un médicament plus coûteux. La campagne publicitaire du Royaume-Uni fut intensive et très efficace puisque l'escitalopram agrandit sa part du marché.

Le PDG de Lundbeck, Erik Sprunk-Jansen a pris sa retraite en 2003 et lancé une société vendant de l'herboristerie médicale. Un des produits est Masculine qui « épice votre vie amoureuse » et dont on dit qu'il procure un supplément d'énergie qui renforce le désir et la circulation sanguine[52], le jargon typique de la promotion des médecines alternatives. Il ne semble pas que ce que le colporteur de médicament vend soit important, du moment qu'il vend *quelque chose*.

En 2011, nous avons demandé à Lundbeck des études non publiées sur ses antidépresseurs, dont nous avions besoin pour notre recherche sur la suicidalité mais on nous répondit que la compagnie, en principe, ne distribue pas la documentation clinique constituant le fondement de l'autorisation de mise en marché. La même année, le nouveau PDG de Lundbeck, Ulf Wiinberg, nia dans une entrevue que l'augmentation des évènements suicidaires liés aux pilules du bonheur chez les enfants et les adolescents signifie que ces médicaments augmentent le risque de suicide[53]. Il déclara même que le traitement de la dépression chez les enfants et les adolescents, réduit le risque de suicide, en contradiction avec l'étiquetage avertissant que les médicaments peuvent augmenter le risque de suicide. Pourquoi n'importe quel médecin croirait-il ce que leur racontent les compagnies pharmaceutiques ?

Les événements survenant en Amérique étaient elles aussi intéressantes. En 2001, Forest, le partenaire américain de Lundbeck avait réalisé une étude du citalopram (Celexa) pour traiter le trouble du magasinage compulsif (je ne plaisante pas) et l'émission *Good Moming America* avait dit aux téléspectateurs que cette nouvelle maladie pouvait affecter jusqu'à 20 millions d'Américains dont 90 % étaient des femmes[54]. Gorman participa à titre d'expert à l'émission et affirma que 80 % des acheteurs compulsifs avaient

réduit leurs achats sous Celexa. La tempête médiatique qui s'ensuivit contraignit l'APA à déclarer qu'il n'était pas question d'ajouter pareil trouble au DSM.

En 2010, le ministère de la Justice des États-Unis annonça que *Forest* avait plaidé coupable à des accusations d'obstruction de la justice et de promotion illégale du citalopram (Celexa) et de l'escitalopram (Lexapro) pour le traitement des enfants et des adolescents souffrant de dépression[55]. Forest accepta de payer plus de 313 millions de dollars pour régler la responsabilité criminelle et civile liée à cette affaire et eut à faire face à de nombreuses poursuites intentées par les parents d'enfants qui s'étaient suicidés ou avaient tenté de le faire[56]. Il y avait aussi des accusations alléguant que la compagnie avait lancé des études de familiarisation, lesquelles étaient des entreprises de marketing pour promouvoir l'utilisation de ces médicaments. Deux lanceurs d'alerte allaient encaisser environ 14 millions de dollars et Forest a signé un engagement d'intégrité corporative[55,57]. Six ans plus tôt, un cadre supérieur de Forest avait témoigné au Congrès que l'entreprise respectait la loi et n'avait pas fait la promotion du Celexa et du Lexapro aux enfants, bien que Forest avait violé la loi en faisant exactement cela[58].

Le gouvernement a mentionné que Forest avait fait la publicité et mis en circulation les résultats favorables d'une étude à double insu et contrôlée avec placebo, réalisée par Forest en 2004 et portant sur l'utilisation du Celexa chez les adolescents alors qu'au même moment, elle avait négligé de discuter les résultats défavorables d'une autre étude contemporaine de Lundbeck, elle aussi à double insu et contrôlée au placebo sur l'utilisation du Celexa chez les adolescents, étude terminée en 2002 en Europe dont la seule mention se trouvait dans un manuel rédigé en danois, dans une ligne d'un tableau[59]. Pendant trois années, les dirigeants de Forest avaient caché ces résultats au personnel de la compagnie et aux chercheurs externes qui avaient publié des résultats sur le Celexa et l'existence de l'étude de Lundbeck fut révélée au public quand le New York Times publia un article à son sujet. Ce n'est qu a partir de ce moment que Forest reconnut l'étude aussi bien qu'une autre étude précédente qui n'avait pas, elle non plus, trouvé aucun avantage du Lexapro pour traiter la dépression chez les enfants[5,57].

L'excuse officielle de Forest pour n'avoir pas fait mention de ces études aux résultats défavorables était « qu'il n'existait aucune référence publique permettant aux auteurs de les réviser[59] ». Mais les fabricants de médicaments font souvent l'annonce des résultats favorables d'études sans attendre que les études soient publiées, par exemple Forest avait publié un communiqué de presse soulignant les résultats favorables de l'étude Celexa en 2001, peu de temps après la clôture de l'étude.

Forest comptait 19 000 membres de comités consultatifs[58] et eut recours à des paiements illégaux pour inciter les médecins et d'autres à prescrire le Celexa et le Lexapro, paiements comprenant des versements d'argent comptant déguisés en subventions, en honoraires de consultation, en repas dispendieux et en divertissements somptuaires. À une occasion, Forest a payé cinq cents dollars à des médecins pour dîner dans l'un des restaurants les plus chers de Manhattan et les a appelés consultants – pour la soirée semble-t-il[54]. Des responsables du Vermont ont trouvé que les paiements de Forest aux médecins en 2008 n'étaient dépassés que par ceux d'Eli Lilly, de Pfizer, de Novartis et de Merck, sociétés dont les ventes annuelles sont de cinq à dix fois plus élevées que celles de Forest[60].

Quelle fut la réaction de Lundbeck à ces crimes ? « Nous savons que Forest est une société décente et éthiquement responsable et nous sommes donc certains qu'il s'agit là d'une erreur isolée[56]. » Peut-être que cette confiance en l'éthique d'affaires de Forest était liée au fait que Lexapro s'est vendu à la hauteur de 2,3 milliards de dollars en 2008[57].

De toute façon, nous en savons plus à propos de la signification « d'être une firme décente et éthiquement responsable ». En 2009, le Sénat des États-Unis a rendu publics les documents qu'il avait exigés de *Forest*[61]. Ils commencent par dire que Forest affirmera que Lexapro offre une efficacité supérieure et une meilleure tolérance que tous les ISRS, ce qui est pure foutaise.

On nous dit aussi que le marché des antidépresseurs est le secteur le plus lourdement commercialisé de l'industrie pharmaceutique et que les ventes reflètent l'effort promotionnel. Forest fera préparer des articles par des rédacteurs anonymes à l'intention des « meneurs d'opinion », ce qui permettra « d'uniformiser les messages

du Lexapro » et aura recours aux meneurs d'opinion dans des symposiums commandités qui feront l'objet de publication dans des suppléments de périodiques médicaux pour « aider la diffusion des données pertinentes au Lexapro et des messages pour des auditoires bien ciblés ».

Les meneurs d'opinion, les conseillers et les chercheurs du Lexapro seront tenus informés par des envois postaux mensuels et Forest recourra aux services des consultants, des meneurs d'opinion et des conseillers pour obtenir de la rétroaction critique et des recommandations relatives aux « stratégies et aux tactiques éducatives et promotionnelles ». Forest a recruté environ 2 000 psychiatres et médecins de pratique générale quelle a entraînés pour agir comme « professeurs pour le programme du bureau des conférenciers du Lexapro ». Il était obligatoire pour les conférenciers d'utiliser les jeux de diapositives préparés par Forest.

Les documents présentaient les détails d'un immense programme d'études de phase IV (des études de familiarisation semble-t-il) et décrivaient que les subventions de chercheurs couvriraint les coûts « des études de phase IV lancées par les meneurs d'opinion sur le Lexapro ». Les résultats de toutes ces études semblent avoir été arrêtés d'avance, avant même que les études aient été lancées, puisque les messages étaient identifiés pour chaque étude :

- L'escitalopram a le plus faible potentiel d'interaction avec d'autres médicaments;
- L'escitalopram a un excellent profil de dosage ;
- L'escitalopram constitue une nouvelle génération plus sélective et/ou plus puissante d'ISRS ;
- L'escitalopram est un premier traitement efficace pour la dépression;
- L'escitalopram a un profil favorable d'effets secondaires ;
- L'escitalopram a des profils améliorés d'effets secondaires, d'interaction médicamenteuse et de sécurité résultant du retrait de la partie inactive, l'énantiomère R;
- Lescitalopram est un perfectionnement du citalopram en termes d'effet antidépresseur et de tolérance.

Forest a accordé des « subventions sans restrictions » aux so-

ciétés professionnelles, par exemple l'Association américaine de psychiatrie, pour quelles puissent préparer des consignes de « pratique raisonnable ». Cela signifie « améliorer le pourcentage des patients qui adhèrent à la durée complète du traitement ». Forest devint un commanditaire corporatif de l'American College of Physicians, « ce qui procure des perspectives de marketing » et cet organisme fut aussi mis à contribution pour la préparation de consignes de pratique raisonnable.

J'ai toujours la nausée. La corruption de la médecine universitaire est totale, résultant en torts immenses pour les patients qui ne peuvent plus arrêter le médicament une fois qu'ils ont adhéré à la durée complète du traitement. Bref, il s'agit là « d'une firme décente et responsable sur le plan de l'éthique[56] » nest-ce pas ?

LES MÉDICAMENTS ANTIPSYCHOTIQUES

Les antipsychotiques sont des médicaments dangereux qu'on ne doit utiliser que pour un motif impératif, de préférence pour un traitement de courte durée et à faible dose parce que ces médicaments provoquent des lésions graves et permanentes du cerveau. Comme on l'a déjà expliqué, même la plupart des patients souffrant de schizophrénie peuvent éviter ces médicaments et il en résulte de bien meilleurs résultats à long terme que quand on les traite, tout en évitant des coûts considérables[21].

Les antipsychotiques augmentent substantiellement le risque de mourir par une variété de mécanismes comprenant le suicide, les arythmies cardiaques, le diabète et des gains de poids importants[9].

Les compagnies pharmaceutiques ont causé des torts considérables en raison de leur promotion élargie, illégale et très agressive de l'utilisation hors indication de ces médicaments (voir le chapitre 3). L'utilisation légale a aussi augmenté, notamment chez les enfants, l'utilisation a augmenté par 8 entre 1993-1998 et 2005-2009 et elle a doublé chez les adultes[62].

L'histoire des antipsychotiques a bien des similitudes avec celle des ISRS. La recherche clinique ne cherchait pas à clarifier le rôle de ces nouveaux médicaments pour les cliniciens et leurs patients, mais était, elle était poussée par une stratégie de marketing vantant les nouveaux médicaments, même si de grandes études

indépendantes financées par les gouvernements avaient trouvé qu'ils n'étaient pas meilleurs que les anciens médicaments[63,65] (voir aussi le chapitre 9). Une étude de 498 patients souffrant d'un premier épisode de schizophrénie n'a pas trouvé de différence des taux d'interruption de traitement entre quatre nouveaux médicaments et l'halopéridol[65]. Le taux d'interruption est un indice valide puisqu'il combine tant la perception des avantages que celle des effets nocifs des médicaments. L'étude a été financée par trois sociétés pharmaceutiques, mais on les a tenues loin de la réalisation de l'étude.

Les antipsychotiques sont le traitement habituel pour le trouble bipolaire, une maladie principalement iatrogénique causée par les ISRS et les médicaments pour le TDAH et on les utilise aussi pour la dépression quand le traitement aux antidépresseurs ne suffit pas. Nous voyons maintenant des publicités, par exemple pour AstraZeneca, sur le traitement combiné pour la dépression et il existe même des préparations qui combinent les médicaments dans un même comprimé, par exemple Symbyax de Lilly contenant du Prozac (fluoxétine) et du Zyprexa (olanzapine)[48], deux des pires médicaments antipsychotiques qu'on ait inventés.

Comme pour les ISRS, plusieurs études distortionnées soutiennent les antipsychotiques pour le traitement de virtuellement n'importe quoi. En 2011, une étude d'AstraZeneca voulant vérifier si la quétiapine pourrait prévenir l'apparition de la psychose chez des gens aussi jeunes que 15 ans « à risque » de psychose a été arrêtée à la suite des protestations selon lesquelles elle violait l'éthique[66]. Il n'y a pas de bonne raison de croire que ces médicaments peuvent prévenir la psychose, en fait, ils *provoquent* la psychose à long terme (voir plus haut[21]) et la plupart des gens « à risque » n'auraient jamais présenté de psychose.

Une méta-analyse de 2009, portant sur 150 études cumulant 21 533 patients a montré que les psychiatres avaient été dupés depuis 20 ans[63,67]. L'industrie pharmaceutique avait inventé des termes faciles à retenir mais entièrement trompeurs tels que « antipsychotiques de seconde génération » et « antipsychotiques atypiques », mais il n'y a rien de spécial à propos de ces nouveaux médicaments et, comme ils sont très hétérogènes, il est erroné de les diviser en deux classes.

Il est remarquable qu'il ait été possible de montrer dans une méta-analyse d'études publiées que les nouveaux médicaments ne sont pas meilleurs que les anciens, vu que la documentation de la recherche est si imparfaite. L'halopéridol est le médicament de comparaison de la plupart des études et leur mise en œuvre est souvent défectueuse, en utilisant des doses trop fortes ou en augmentant trop rapidement les doses d'halopéridol et d'autres médicaments plus anciens, menant à la conclusion erronée que le nouveau médicament est aussi efficace mais bien mieux toléré[68]. Une analyse de 2 000 études sur la schizophrénie a révélé une zone sinistrée de recherche de piètre qualité qui ne s'est même pas améliorée avec le temps, comptant pas moins de 640 instruments différents pour mesurer les résultats ; 369 de ces échelles bricolées n'ont servi qu'une seule fois[69] !

Comme on pouvait s'y attendre, un mémorandum interne de Pfizer montre que les distorsions ont été introduites d'une manière délibérée :[70]

Si nous devons augmenter le dosage du dothiépine de 75 mg à 100 mg, il nous faut le faire après une semaine plutôt que deux, ce qui provoquera un taux élevé d'abandons sur le dothiépine en raison des effets secondaires. Après deux semaines, les patients ont appris à vivre avec les effets secondaires.

LE ZYPREXA, UN AUTRE MÉDICAMENT HORRIBLE D'ELI LILLY TRANSFORMÉ EN GRAND SUCCÈS

Les tromperies ont fonctionné, comme toujours. Tout le monde désire un médicament « moderne » peut importe ce que cela signifie et cette mauvaise habitude se révèle extrêmement coûteuse, même quand le médicament « moderne » n'est rien d'autre qu'un ancien médicament qu'on a travesti. L'olanzapine était une vieille substance et son brevet arrivait à expiration mais Lilly obtint un nouveau brevet en montrant quelle augmentait moins le cholestérol chez le chien qu'un autre médicament qui n'a jamais été autorisé[9] ! C'était totalement ridicule et, en fait, l'olanzapine augmente le cholestérol plus que la plupart des autres médicaments. On aurait donc pu la mettre en marché comme médicament pour augmenter le cholestérol mais cela n'aurait pas fait du Zyprexa le grand succès assorti

de ventes annuelles d'environ 5 milliards de dollars pendant plus d'une décennie[9].

Une révision Cochrane de 2005 a signalé que la plus grosse étude sur l'olanzapine avait fait l'objet de 142 publications sous formes d'articles et de résumés de conférences[71]. Je ne plaisante pas, il s'agissait de la même étude dans 142 publications. Ce bombardement de saturation comprenait aussi des activités criminelles (voir le chapitre 3) et le marketing agressif fit du Zyprexa le médicament antipsychotique le plus utilisé dans le monde entier bien qu'il ne soit pas meilleur que des médicaments beaucoup moins coûteux. En 2005, le Zyprexa était le médicament le plus vendu de Lilly pour des recettes de 4,2 milliards de dollars[72].

L'argent, le marketing et les mensonges ont assuré que les médecins n'utilisent pas les médicaments plus anciens et moins coûteux. En 2002, les ventes du Zyprexa étaient 54 fois plus élevées que celles de l'halopéridol au Danemark, totalisant un étourdissant 30 millions de dollars, bien que notre pays soit très petit. Il n'y avait aucune excuse pour cela. Deux ans auparavant, une méta-analyse publiée dans le *BMJ* avait conclu que les « nouveaux médicaments n'avaient aucun avantage qui justifie leur emploi en première ligne[73] ».

La dernière fois que j'ai vérifié le prix du Zyprexa, il coûtait sept fois plus cher que l'halopéridol. Il est irresponsable de gaspiller autant d'argent et les organismes de défense des patients y sont pour quelque chose. Ils ne connaissent que ce que les compagnies de médicaments veulent bien leur dire ou ce que les psychiatres leur racontent, ce qui revient au même, puisque les psychiatres ne connaissent généralement que ce que les compagnies leur racontent. Pas surprenant dans ces circonstances qu'en 2001, la présidente d'un organisme de patients psychiatriques qualifie d'incompatible avec l'éthique le fait que les psychiatres danois soient si lents à utiliser les nouveaux antipsychotiques comme le Zyprexa et le Risperdal (rispéridone)[74]. Un chercheur a expliqué que plusieurs patients traités au Zyprexa augmentaient leur poids de 15 à 25 kg en quelques mois, ce qui entraînait un risque de diabète et que l'augmentation du cholestérol était fréquente. Il ajouta des commentaires sur les effets secondaires du Risperdal et dit que le motif expliquant que la présidente souhaite une plus grande utilisation de

ces médicaments était la méconnaissance de leurs effets secondaires nuisibles. Paroles d'une grande sagesse, en effet.

Au chapitre 3, j'ai décrit que *Lilly* avait accepté de payer plus de 1,4 milliards de dollars pour le marketing illégal hors indications comprenant la maladie d'Alzheimer, la dépression, la démence et le Zyprexa était promu très énergiquement pour les enfants et les personnes âgées, même si les effets nocifs graves de ce médicament sont importants, comprenant l'insuffisance cardiaque, la pneumonie, les gains de poids importants et le diabète[75]. En 2006, des documents corporatifs de Lilly ont été refilés au *New York Times.* Ils montraient les efforts de la compagnie pour minimiser les risques de ses médicaments[72,76]. Le scientifique en chef de Lilly, Alan Breier, avait dit en 1999 aux employés que le « gain de poids et l'hyperglycémie possible constituaient des menaces majeures pour le succès à long terme de cette molécule importante », mais la compagnie n'a jamais discuté avec des gens de l'extérieur qu'une étude de 1999, dont l'existence a été révélée par les documents, avait montré que les niveaux du sucre sanguin des patients avaient augmenté régulièrement pendant trois années[76]. Lilly a lancé des procédures judiciaires contre les médecins, les avocats, les journalistes et les militants pour les empêcher de publier les documents incriminants ayant fait l'objet de la fuite sur Internet et après l'injonction, les documents disparurent.

En 2007, *Lilly* soutenait toujours que « de multiples études n'ont pas fait ressortir que le Zyprexa cause le diabète » même si le Zyprexa et des médicaments analogues depuis 2003, doivent afficher un avertissement de la FDA signalant qu'on a rapporté de l'hyperglycémie. Les propres études de Lilly ont montré que 30 % des patients avaient grossi d'au moins 10 kg après une année de traitement et tant les psychiatres que les endocrinologistes ont dit que le Zyprexa rendait beaucoup plus de patients diabétiques que les autres médicaments[76].

Le Zyprexa est probablement plus nocif que plusieurs autres antipsychotiques[77]. En 2001, l'antidépresseur Prozac, meilleur vendeur de Lilly, arrivait en fin de brevet et la compagnie était désespérée de trouver le moyen de berner les gens en les persuadant de recourir au Zyprexa pour les troubles de l'humeur, si bien qu elle l'appela un stabilisateur de l'humeur plutôt qu'un antipsychotique.

Il ne stabilise pas l'humeur et, de plus, il fallait faire face au défi que les omnipraticiens s'inquiétaient des effets nocifs des antipsychotiques mais Lilly était déterminée à « modifier leur paradigme ». Les documents internes disent tout. En psychiatrie, il n'importe pas vraiment de savoir quels médicaments on vous donne puisque la plupart des médicaments peuvent servir plus ou moins, pour n'importe quoi et les psychiatres sont faciles à manipuler, même dans la manière avec laquelle ils définissent et nomment leurs maladies.

Estimons combien de gens Lilly a tués avec le Zyprexa. En 2007, on a rapporté que plus de 20 millions de personnes avaient pris du Zyprexa[78]. Une méta-analyse des études randomisées de l'olanzapine et de médicaments semblables donnés à des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de démence a montré que 3,5 % étaient décédés sous médication contre 2,3 % sous placebo (P=0.02)[79]. Donc, pour chaque groupe de 100 patients traités, il y eut un décès additionnel sous médicament. Les patients âgés sont souvent traités avec plusieurs médicaments et ils sont plus vulnérables à leurs effets indésirables, ce qui signifie que le taux de mortalité est probablement plus élevé que chez les patients plus jeunes. Toutefois, les études analysées ne duraient généralement que 10 à 12 semaines alors que dans la vie courante, les patients sont traités pendant des années. De plus, les médicaments comme le Zyprexa sont surtout utilisés chez les personnes âgées, et comme les décès sont souvent sous-dédarés dans les études, le vrai taux de mortalité est probablement plus élevé que ce qu'a montré la méta-analyse. Un décès par cent patients semble donc être un estimé raisonnable. En conséquence, j'estime que 200.000 des 20 millions de patients traités au Zyprexa ont été tués par les effets néfastes du médicament. Ce qui est particulièrement attristant, c'est qu'un grand nombre de ces patients n'auraient pas dû être traités au Zyprexa.

Comme le Zyprexa n'est pas le seul médicament, le tribut en mortalité doit être beaucoup plus élevé que cela. AstraZeneca a étouffé une étude montrant que la quétiapine (Seroquel) provoquait des taux élevés d'abandon du traitement et des gains de poids significatifs pendant que la compagnie présentait au même moment des données dans des congrès européens et américains indiquant

que le médicament *aidait* les patients psychotiques à *perdre* du poids[80]. Des ensembles de diapositives pour conférenciers et au moins un article de périodique affirmaient que la quétiapine n'augmentait pas le poids corporel alors que des données internes montraient que 18% des patients avaient un gain de poids d'au moins 7%[77]. AstraZeneca a répandu d'autres mensonges[77]. Elle a présenté une méta-analyse de quatre études montrant que la quétiapine avait un meilleur effet que l'halopéridol, mais les documents internes obtenus dans des procédures judiciaires ont démontré exactement le contraire : la quétiapine était *moins* efficace que l'halopéridol.

POUR EN FINIR AVEC LES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

Comment se fait-il qu'on ait laissé les compagnies pharmaceutiques mentir autant, s'adonner à la criminalité et tuer des centaines de milliers de patients sans rien faire ? Pourquoi n'emprisonne-t-on pas les personnes responsables ? Pourquoi se trouve-t-il encore bien des gens pour s'opposer à ce qu'on permette aux citoyens d'avoir accès aux données brutes de toutes les études cliniques et pourquoi sont-ils hostiles à ce qu'on démolisse tout le système actuel pour ne permettre qu'aux chercheurs du service public de faire les tests de médicaments chez les patients, en toute indépendance de l'industrie pharmaceutique ?

Je connais quelques excellents psychiatres qui rendent grand service à leurs patients, comme David Healy qui utilise la vigilance attentive avant de donner un médicament à des patients connaissant un premier épisode[21]. Je sais aussi que certains médicaments peuvent quelques fois être utiles à certains patients. Et je ne suis aucunement « antipsychiatrie ». Mais, mes études de ce domaine m'ont mené à une conclusion bien inconfortable :

> *Nos concitoyens profiteraient grandement qu'on retire tous les médicaments psychotropes du marché pour le motif que les médecins sont incapables de les utiliser. Il est incontestable que leur disponibilité fait plus de tort que de bien.*

19. INTIMIDATION, MENACES ET VIOLENCE POUR PROTÉGER LES VENTES

> J'ai fini par comprendre qu'en comparaison avec la réalité, mon histoire était aussi fade qu'une carte postale de vacances.
>
> John Le Carré, *La constance du jardinier*

Il faut beaucoup de courage pour devenir un lanceur d'alerte. Les soins de santé sont tellement corrompus que ceux qui dévoilent les actes criminels des compagnies pharmaceutiques deviennent des parias. Ils dérangent le *statu quo* lucratif dont les gens autour d'eux tirent profit du fric de l'industrie : les collègues et les patrons, l'hôpital, l'université, les sociétés de spécialistes, l'association médicale et certains politiciens.

Un lanceur d'alerte peut même trouver que tout l'État est contre lui comme il est arrivé à Stanley Adams quand il eut signalé, à la Commission européenne en 1973, le cartel des vitamines de la société Roche[1]. Willi Schlieder, directeur général pour la concurrence à la Commission, divulgua l'identité d'Adams à Roche qui se retrouva dans une prison suisse, accusé puis trouvé coupable de crimes contre l'État pour avoir donné de l'information économique à une puissance étrangère. Il semble que Roche ait orchestré les interrogatoires de la police et quand on a dit à l'épouse d'Adams qu'il pourrait encourir une condamnation de 20 ans de prison, elle se suicida. Adams a été traité comme un espion, les procédures judiciaires se déroulant secrètement et à huis clos et on ne l'autorisa même pas à assister aux funérailles de son épouse. Les tribunaux suisses refusaient l'argument selon lequel Adams n'aurait commis aucune faute pour le motif que c'est la Suisse qui avait violé son entente de libre marché avec l'Union européenne. Cette dernière stipulait que toute infraction à la libre concurrence devait être si-

gnalée.

Il n'y a qu'aux États-Unis que les lanceurs d'alerte peuvent être récompensés substantiellement, ce qui les protège de l'inquiétude − sur le plan financier du moins − de ne jamais pouvoir se trouver d'autre emploi. Toutefois, les lanceurs d'alerte ne sont pas motivés par la possibilité d'une récompense financière mais par leur conscience, par exemple : « Je ne voulais pas être responsable de la mort de quelqu'un[2]. » Certaines compagnies ont des consignes d'éthique incitant leur personnel à signaler les irrégularités à l'interne et il arrive que la direction soit ravie de disposer de cette information de manière à pouvoir agir. Mais cela reste exceptionnel. Toutes les compagnies que j'ai étudiées s'impliquent délibérément dans la commission d'activités criminelles et aux États-Unis, il existe un répertoire de près de mille cas de cette nature dans les services de santé (pour lesquels des lanceurs d'alerte disposant de la connaissance directe de fraudes alléguées ont amorcé les procédures au nom du gouvernement) et le ministère de la Justice a suggéré que le problème pourrait s'aggraver[2].

C'est une très mauvaise idée de parler à une compagnie de ses crimes tout comme ce n'est pas une bonne idée de dire à un criminel qu'on a vu ses activités illégales. Peter Rost, un vice-président général du marketing chez Pfizer qui devint un lanceur d'alerte, a expliqué qu'un avocat de Pharmacia avait l'intime conviction que quiconque essaierait de résoudre des activités potentiellement criminelles à l'intérieur d'une compagnie tout en conservant son emploi, était un malade mental[3]. La plupart des donneurs d'alerte qui avaient contacté la compagnie ont fait l'objet de diverses pressions et ont parfois été sérieusement menacés, par exemple : « Même quand on trouve quelque chose, la compagnie vous poussera sous l'autobus, et prouvera que vous êtes un mauvais équipier et que vous êtes la seule personne à le faire[2]. » La violence d'une compagnie peut aussi s'étendre à d'autres compagnies. « J'ai été congédié puis j'ai trouvé un autre poste. Puis quelqu'un téléphona chez X (nom de la société non communiqué) et je fus renvoyé. »

Plusieurs ressemblances avec les crimes de la pègre, en effet. Ceux qui menacent les revenus du crime s'exposent à la violence, la différence étant que dans l'industrie pharmaceutique, la violence est plutôt psychologique que physique, ce qui peut être aussi dévasta-

teur. La violence comprend l'intimidation, l'instigation de la frayeur, les menaces de congédiement ou de poursuites, le congédiement et les poursuites, des accusations sans fondement d'inconduite scientifique et d'autres tentatives de diffamation et de destruction de carrières en recherche. Ces manœuvres sont souvent exécutées par les avocats de l'industrie[416] et des détectives privés peuvent être impliqués[16,17].

Il est très stressant de devenir lanceur d'alerte et les cas durent en moyenne 5 ans[2]. Peter Rost a décrit comment les choses se sont passées pour 233 personnes qui avaient lancé des alertes pour motifs de fraude[3]: 90 % ont été congédiées ou dégradées, 27 % ont été poursuivies en justice, 25 % ont dû recourir à des soins psychiatriques, 25 % ont souffert d'alcoolisme, 17 % ont perdu leur domicile, 15 % ont divorcé, 10 % ont tenté de se suicider et 8 % ont fait faillite. Mais en dépit de tout cela, il ne s'en est trouvé seulement 16 % qui ont confié quelles ne recommenceraient pas.

Thalidomide

Des détectives privés surveillaient les médecins qui critiquaient la thalidomide[17] et quand un médecin eut trouvé 14 cas de malformations congénitales très rares associées au médicament, Grünenthal le menaça de poursuites judiciaires et posta des lettres à près de 70 000 médecins allemands déclarant que la thalidomide était un médicament sécuritaire même si la compagnie − en plus des anomalies congénitales − avait des signalements relatifs à 2 000 cas de lésions nerveuses graves et irréversibles qu elle cachait. Grünenthal a harcelé ce médecin vigilant pendant dix ans. Une scientifique de la FDA qui refusait d'autoriser la thalidomide pour le marché des États-Unis a, elle aussi, été harcelée et intimidée non seulement par la compagnie mais aussi par ses patrons de la FDA.

L'immensité du pouvoir de la grande industrie pharmaceutique est illustrée par les procès sur la thalidomide. Ils ont commencé en 1965 à Södertälje, la cité du siège social de la plus grande société pharmaceutique de Scandinavie, Astra. Celle-ci avait manufacturé la thalidomide mais l'avocat ne parvenait pas à trouver des experts prêts à témoigner contre Astra[17]. Aux États-Unis, la compagnie qui avait distribué la thalidomide, même si elle n'était pas autorisée par

la FDA, avait recruté tous les experts des anomalies congénitales pour les empêcher de témoigner en faveur des victimes.

En Allemagne, les procès furent une farce complète. Les avocats de la compagnie argumentèrent qu'il n'était pas interdit par la loi de blesser un foetus puisqu'il n'avait aucun droit légal. Peut-être auraient-ils dû penser aux enfants infirmes ou bien aux millions de personnes que les nazis avaient assassinées peu de temps auparavant, parce que tenues pour sous-humaines et sans valeur. Après trois ans de procès, Grünenthal a menacé des journalistes pour leurs écrits et le procès se termina avec un jugement ridicule d'une indemnité d'environ 11000 dollars pour chaque enfant malformé. Il n'y eut jamais de verdict de culpabilité ni aucune responsabilité personnelle attribuée et personne ne fut emprisonné.

Le Royaume-Uni se comporta comme un État dictatorial. Les journalistes n'avaient pas le droit de parler des procès et les gens à la tête du pays, y compris le premier ministre, étaient plus intéressés à défendre la compagnie et ses actionnaires qu'à venir en aide aux victimes. Après une impasse qui dura 10 années, le scandale national ne pouvait plus être étouffé et la compagnie, Distillers, qui vendait aussi de l'alcool, fut confrontée à un boycott public. Une chaîne de 260 magasins a boycotté Distillers et Ralph Nader annonça que si les victimes n'obtenaient pas une indemnisation ressemblant à celles des États-Unis, un boycott américain serait lancé. Il fallut 16 années pour que les preuves incriminantes décrites dans un article que le *Sunday Times* avait été interdit de faire publier, deviennent accessibles au public. Ce n'est que parce que l'affaire se retrouva en Cour européenne où l'on demanda à la première ministre Margaret Thatcher d'expliquer les mystères du droit britannique, dont le raisonnement échappait à tout le monde sur le continent. La Commission européenne publia un rapport contenant l'article non publié du *Sunday Times* en appendice. Il est difficile de comprendre que la censure britannique est survenue dans un pays européen. Tout comme en Allemagne, personne ne fut trouvé coupable et personne ne fut jamais accusé d'un crime.

Autres cas

Il n'y a pas que les politiciens qui s'abstiennent systématiquement

d'agir sur les crimes de l'industrie, hors quelques exceptions aux États-Unis. Les dirigeants des organismes des lanceurs d'alerte préfèrent aussi regarder ailleurs puisqu'ils doivent veiller à la protection de leurs propres intérêts[8]. Merck a visé sélectivement les médecins qui soulevèrent des questions à propos du Vioxx et en a persécuté certains en passant par leur doyen ou leur directeur de département, souvent avec la suggestion de les priver de leur financement[19]. Quelques jours après le témoignage d'Eric Topol sur le Vioxx devant un jury fédéral à l'encontre de Merck, Raymond Gilmartin, l'ancien dirigeant de Merck, a appelé le président du conseil clinique pour s'en plaindre. Topol fut dépouillé de ses titres de doyen et directeur des études de la faculté de médecine de Cleveland[20].

Des poursuites à l'encontre de Merck ont révélé les détails montrant comment la compagnie a persécuté systématiquement les médecins critiques et tenté de ranger les meneurs d'opinion de son côté[5]. Un tableau consignait de l'information concernant des médecins identifiés et les gens de Merck chargés de les surveiller et un courriel affirmait : « Nous pourrions avoir à les débusquer et à les détruire là où ils sont[21] », comme si Merck avait lancé une campagne de dératisation. On y trouvait une information détaillant l'influence de chaque médecin et des projets de Merck et des résultats du harcèlement, par exemple, « NEUTRALISÉ » et « DISCRÉDITÉ ». Quelques exemples sont présentés dans le tableau 19.1. Une invitation à un « événement pour meneurs d'opinion » évoque la police de la pensée de George Orwell, la police secrète d'Oceania dans son roman *1984*. Il semble que Merck avait des problèmes avec les médecins honnêtes, comme un médecin qui ne « présenterait que des données pour des produits autorisés ou que des informations provenant de la documentation évaluée par des pairs ». Par ailleurs, quand ils étaient *trop* malhonnêtes, le commentaire allait dans le sens de « franchement, je ne voudrais pas ce type de personne pour parler de mon produit ».

TABLEAU 19.1 Citations du tableau interne de Merck concernant les médecins qui critiquaient le Vioxx

- Forte recommandation de le discréditer.
- Une visite d'un cadre supérieur n'est pas nécessaire.
- Doit faire partie d'un plus grand essai clinique du Vioxx.
- Invitation à un événement pour meneurs d'opinion de Merck.
- Il sera un bon activiste une fois qu'on disposera de données publiées pour qu'il puisse les réviser.
- Il est en voie de développement par G.Foster/T.Williams.
- À inviter aux réunions de consultants.
- Il fait partie du camp Searle et parle pour eux.
- Le plus influent rhumatologue de la Caroline du Sud.
- Quelque peu ergoteur à la réunion du conseil mais a été choyé par Merck.
- A retenu l'acceptation du Celebrex pour le formulaire d'Oschner en attendant l'approbation du Vioxx.
- Impact national ; prononce des conférences d'une manière extensive pour Searle/Pfizer (200 jours cette année).
- Nombreux signalements de présentations préjugées et fautives (quand il parle d'autres firmes).
- Électron libre, la transcription d'une conférence ressemblant à une publicité pour Arthrotec.
- Ne présentera que des données pour des produits autorisés ou de l'information tirée de la documentation révisée par les pairs.
- Sera offusqué de se faire offrir une étude de familiarisation.
- Jouit d'une grande influence et aura un gros effet sur les habitude de prescription du PCP.

J'ai donné plusieurs exemples montrant que le personnel cadre des agences du médicament peut se comporter tout aussi mal que les doyens corrompus et les directeurs de département (voir le chapitre 10). Quand le directeur associé du Bureau de la sécurité des médicaments de la FDA, David Graham, eut montré que le Vioxx augmentait la maladie coronarienne grave, son étude fut retirée à la dernière minute du Lancet après que Steven Galson, le directeur du Centre de la FDA pour l'évaluation des médicaments et la re-

cherche, eut soulevé des allégations d'inconduite scientifique avec le rédacteur en chef, que les supérieurs savaient être fausses quand on les a soulevées[22,23]. L'étude fut publiée plus tard[24],mais tout juste une semaine avant que Merck retire le Vioxx du marché, de hauts dirigeants de la FDA ont demandé pourquoi Graham avait étudié les effets nocifs du Vioxx alors que la FDA n'avait aucun problème réglementaire avec ce médicament et ils souhaitaient qu'il arrête ce travail, prétextant qu'il avait fait de la « pseudo-science[22] ».

Il y eut des audiences au Congrès après le retrait du médicament par Merck mais les supérieurs de Graham ont tenté de l'empêcher de témoigner en disant au sénateur Grassley que Graham était un menteur, un faussaire et un fier-à-bras qui ne méritait pas qu'on l'écoute[22]. Graham a requis la protection du Congrès pour garder son emploi à la suite de menaces, d'insultes, d'intimidation et de mensonges qui ont culminé en son congédiement de l'agence[6,22]. Craignant pour son emploi, Graham avait contacté un groupe d'intérêt public, le Government Accountability Project, qui a découvert ce qui s'était passé[25]. Des gens qui avaient prétendu être des lanceurs d'alerte anonymes et qui avaient accusé Graham de les avoir brutalisés s'avérèrent être des hauts fonctionnaires de la FDA ! La FDA a échoué toutes les épreuves de crédibilité alors que Graham les a toutes réussies. Un courriel a montré qu'un directeur de la FDA avait promis d'avertir Merck avant que les découvertes de Graham soient rendues publiques de sorte que Merck puisse se préparer à faire face a l'attention des média[26]. Ceci ne laissait aucun doute sur la position de la FDA. Des audiences ont aussi été tenues à la FDA mais l'agence interdit la participation d'un de ses propres experts, Curt Furberg, après qu'il ait critiqué Pfizer pour avoir caché des informations montrant que le valdecoxib, qui fut plus tard retiré du marché, augmentait les évènements cardiovasculaires, ce que Pfizer avait nié[27,28].

À la lumière de ces évènements, il n est pas surprenant que le *Lancet* ait conclu : « Avec le Vioxx, Merck et la FDA ont agi brutalement et d'une manière irresponsable pour protéger, à courte vue, leurs intérêts[29]. » Les inhibiteurs COX-2 nous ont enseigné une leçon, non seulement à propos de la fraude mais aussi au sujet des menaces. Quand le *Lancet* souleva des questions à propos d'un article portant sur les inhibiteurs COX-2, la compagnie pharma-

ceutique (non identifiée) qui avait commandité l'étude a téléphoné au rédacteur en chef, Richard Horton, pour lui demander « d'arrêter d'être aussi critique », ajoutant: « Si vous continuez ainsi, nous retirerons le manuscrit ce qui signifie pas de revenus pour le périodique[30]. »

Pfizer a menacé de poursuites un médecin danois, Preben Holme Jorgensen, à la suite de sa déclaration au cours d'une entrevue accordée à un journal − en accord avec les faits − qu'il était malhonnête et contraire à l'éthique que la compagnie n'ait publié qu'une partie des données de l'étude CLASS du celecoxib (voir le chapitre 14)[31,32]. Scandalisés par la conduite de Pfizer, plusieurs collègues de Jorgensen ont déclaré publiquement qu'ils boycotteraient Pfizer. Cette dernière a laissé tomber la poursuite contre Jorgensen mais écrivit aux médecins et publia un communiqué de presse stipulant que Jorgensen avait été mal cité par le journal. C'était là un mensonge; Jorgensen n'avait pas été mal cité. Pfizer porta plainte auprès du conseil de presse alléguant que la critique de Pfizer par le journal n'était pas documentée, ce qui était aussi un mensonge. Le conseil de presse décida que le journal n'avait rien fait de mal. Tous les méfaits étaient de la main de Pfizer.

Les menaces peuvent être particulièrement vicieuses quand les scientifiques ont trouvé des effets nocifs mortels causés par des médicaments mis en marché que les compagnies avaient réussi à cacher. Ces menaces comprennent les appels téléphoniques menaçants provenant de la compagnie et alertant que « des choses très regrettables pourraient arriver », des voitures passant la nuit auprès du domicile des chercheurs, un sinistre présent funéraire, ou une lettre anonyme contenant un photo de la fille du chercheur quittant la maison pour se rendre à l'école[4]. En somme, aucune différence avec les méthodes du crime organisé.

Les journalistes ont souvent été menacés de représailles[16]. Un avocat téléphona à une journaliste qui avait critiqué l'industrie pharmaceutique en se fondant sur une recherche que j'avais faite en disant qu'il appelait de la part d'un ami. Il voulait savoir comment elle avait eu accès à des documents que la compagnie tenait pour strictement confidentiels. Il refusa d'identifier qui était son client. Il rappela et la menaça en lui disant que les journalistes qui critiquent l'industrie pharmaceutique peuvent tout perdre, leur famille, leurs

amis et leur emploi. La journaliste fut très effrayée et ne dormit guère cette nuit-là.

Même les chercheurs disposant de contrats leur donnant la permission de publier, ou qui ne collaborent pas du tout avec l'industrie, peuvent être confrontés à des menaces de poursuites quand ils souhaitent publier des articles incompatibles avec l'entreprise de propagande de l'industrie[33]. *Immune Response* a lancé une procédure judiciaire contre l'Université de la Californie après la publication par des chercheurs des résultats défavorables d'une étude clinique d'un vaccin contre le SIDA et le refus de laisser la compagnie insérer sa propre analyse trompeuse dans le rapport. Cela malgré le fait qu'un contrat donnait la permission aux chercheurs de publier. La compagnie tenta aussi d'empêcher la publication en retenant certaines des données[34].

Deux dermatologistes britanniques connurent une expérience de même nature. Ils ont effectué une révision détaillée sur l'application nocturne d'huile de primevère pour le traitement de la dermatite atopique. Par courtoisie, ils montrèrent l'article révisé par des pairs aux manufacturiers qui menacèrent de les poursuivre en justice. L'article ne fut jamais publié bien qu'il se soit rendu jusqu'à l'étape des épreuves et il aura fallu 12 autres années pour qu'une agence du médicament retire l'autorisation de mise en marché pour l'application nocturne d'huile de primevère[35].

Une scientifique canadienne écrivit que tous les inhibiteurs de la pompe à protons sont essentiellement équivalents dans ses notes concernant des consignes de pratique, qu elle expédia aux compagnies par courtoisie. AstraZeneca qui vendait le Losec exigea une rétractation des consignes pour le motif qu elles étaient illégales et a menacé d'engager des poursuites. Comment des consignes de pratique pourraient-elles être illégales ? Le ministère de la Santé ne voulut pas promettre de couvrir ses frais légaux[7].

En Allemagne, le président de la Société de pratique générale rédigea un article avec un collègue de la Commission des médicaments de l'Association médicale allemande dans lequel ils arrivaient eux aussi à la conclusion que tous les inhibiteurs de la pompe à protons étaient semblables[33]. L'article fut accepté pour publication par le *Zeitschrift für Attgemeinmedizin (Journal de pratique*

générale), mais fut retiré à la dernière minute, ce qui retarda la parution de ce numéro du périodique. Les rédacteurs oublièrent de réviser la table des matières où se trouvait toujours le titre de l'article censuré mais à l'intérieur, ils publièrent une publicité. Le périodique avait cédé aux pressions de l'industrie, ce que les auteurs considérèrent être une faute intellectuelle.

Aucun doute à ce propos. Nous devons résister aux menaces et au chantage. Et nous devrions toujours éviter de montrer quoi que ce soit à des compagnies pharmaceutiques pour motif de courtoisie tant que ce n'est pas du domaine public. Les menaces ne sont que de la frime la plupart du temps.

Pas toujours, cependant. Quand une évaluation canadienne conclut que les diverses statines avaient largement le même effet, Bristol-Meyers Squibb poursuivit l'agence alléguant des « énoncés trompeurs par négligence »[36]. Bien que l'agence eut gagné cette poursuite, ses frais juridiques comptaient pour 13 % de son budget annuel alors que cette somme équivalait aux ventes d'une seule journée des statines de Bristol-Meyers Squibb. Leur poursuite était un abus de pouvoir du type PSDDP (poursuites-bâillon stratégiques pour entraver le débat public).

Un chercheur danois qui avait critiqué le fait de donner des hormones aux femmes au moment de la ménopause reçut des lettres le menaçant de poursuites de la part de compagnies pharmaceutiques[8], même s'il était devenu bien établi à ce moment, que ces hormones étaient nocives. Quand un autre chercheur danois eut publié à deux reprises des données convaincantes montrant que les nouveaux contraceptifs oraux, Yaz ou Tasmin, provoquaient plus de caillots sanguins que les anciens contraceptifs, il fut sauvagement attaqué par des collègues à la solde de Bayer. En outre, des études ne montrant pas que les nouvelles pilules étaient dangereuses ont été financées par Bayer[9].

En 2008, un de mes collègues, Jens Lundgren, reçut une menace de mort au congrès international sur le SIDA à Mexico dans un message électronique qui lui parvint quelques heures avant qu'il présente des données montrant que le médicament abacavir de GlaxoSmithKline, qui avait coûté 600 millions de livres sterling, doublait presque le risque de crise cardiaque[10,11]. Les pressions

avaient déjà été immenses à la suite de la publication de ses résultats dans le *Lancet,* quatre mois plus tôt et Lundgren raconta: « Nous avons été complètement laminés par la machine médiatique de GSK quand parut notre étude. » Les organisateurs avaient eux aussi reçu des menaces et dès la fin de sa présentation, Lundgren fut raccompagné à l'aéroport par huit gardes du corps. Trois ans plus tôt, le centre international de surveillance des médicaments animé par l'OMS à Uppsala avait prévenu Glaxo des problèmes cardiaques, mais la compagnie minimisa l'avertissement et lui répondit par une non-réponse. Pour coïncider avec la publication du *Lancet,* Glaxo publia un communiqué à l'intention de ses actionnaires pour minimiser l'importance de l'association de l'abacavir avec les crises cardiaques, disant que ces trouvailles étaient inattendues et qu'aucun mécanisme biologique ne pouvait l'expliquer. Glaxo n'a pas dit dans la déclaration de la compagnie qu'on l'avait prévenue trois ans plus tôt, ni que ses propres recherches chez l'animal avaient montré que l'abacavir est lié à la dégénérescence du muscle cardiaque chez les rats et la souris.

En 2012, d'autres chercheurs du Danemark eurent des ennuis. Ils avaient montré dans une étude financée par les fonds publics que la fécule d'hydroxyéthyle, un dilatateur du plasma employé chez les patients souffrant d'infection généralisée, tuait les patients par comparaison au traitement avec une solution saline équilibrée beaucoup moins coûteuse[12]. Quand l'étude parut dans le *New England Journal of Medicine,* une étude fut rapidement expédiée par les avocats de Fresenius Kabi AG[13]. Les avocats écrivirent : « Fresenius Kabi AG est prête à prendre toutes les mesures juridiques appropriées pour se faire rembourser les pertes financières encourues (et quelle continuera d'encourir) à la suite de la fausse information que vous et vos collègues avez diffusée » et ils exigèrent le retrait immédiat de l'article et qu'une correction soit indiquée en moins de deux jours. C'était proprement ridicule. Les chercheurs avaient écrit « HES 130/0,4 » dans leur article mais auraient dû écrire « HES 130/0,42 ». A-t-on remarqué la différence ? Quand on arrondit 0,42 à une décimale de moins, on obtient 0,4 n'est-ce pas ? Le problème est que ces deux désignations se réfèrent à deux versions légèrement différentes de la fécule d'hydroxyéthyle, vendues par deux sociétés différentes et les chercheurs n'avaient pas étudié

le produit de *Frenesius* mais celui de l'autre fabricant.

Le 0,4 renvoie au degré de substitution molaire[13], lequel peut varier dans une même bouteille de 0,38 à 0,45 pour le produit de *Frenesius* et de 0,40 à 0,44 pour le produit qu'ils avaient étudié[15]. Cela signifie que les deux produits doivent être tenus pour équivalents, mais Frenesius était déterminé à défendre son produit même quand la fécule d'hydroxyéthyle tue les patients.

La lettre des avocats stipulait que ; « Cette erreur induit en erreur les lecteurs de l'article en les portant à attribuer à tort au produit Voluven les effets nocifs identifiés avec le Tetraspan, infligeant un tort significatif à la réputation de Fresenius Kabi et une perte économique par ventes perdues. » Très ridicule une fois encore puisque tant le résumé que la section des méthodes stipulait que le produit étudié était le Tetraspan et non le Voluven.

Il y eut un scandale dans les médias et l'hôpital déclara qu'il défendrait les chercheurs advenant qu'il y ait une poursuite. Les chercheurs n'ont pas rétracté leur article mais publièrent un *erratum*[14] qui résolut le cas.

Toute l'affaire était absurde : du coupage de cheveux en quatre.Quand j'appelle Jean une personne qui s'appelle Michel, je me trompe mais quand je dis que Michel mesure 1,8 mètre plutôt que 1,82 mètre, je ne me trompe pas. Je ne fais qu'utiliser une mesure moins précise, ce qui n'est pas du domaine des avocats. Dans les médias, la réputation de Frenesius Kabi que la compagnie semblait si anxieuse de protéger, fut complètement ruinée. Ses méthodes ont été décrites comme analogues à l'envoi d'une troupe de fiers-à-bras.

En 2000, le psychiatre David Healy du pays de Galles fut incité à poser sa candidature pour un poste au Centre de l'addiction et de la santé mentale (CAMH) à l'Université de Toronto par le médecin chef David Goldbloom[37]. Deux mois après avoir accepté le poste, Healy prononçait une conférence dans un congrès organisé par son nouveau centre dans laquelle il mentionna que l'antidépresseur d'Eli Lilly, le Prozac (fluoxétine) − le meilleur vendeur de tous les temps[37] − peut provoquer le suicide. Une semaine plus tard, Healy reçut de Goldbloom le courriel suivant :

Pour l'essentiel, nous croyons que l'ajustement entre vous et

votre rôle de directeur d'un programme universitaire consacré aux troubles de l'humeur et de l'anxiété et en relation avec l'université n'est pas bon. Cette perspective a été aggravée par votre récente visite au centre dans le contexte d'un cours universitaire. Alors que vous détenez une grande réputation comme érudit de l'histoire de la psychiatrie moderne, nous n'estimons pas que votre perspective soit compatible avec les objectifs de développement de la ressource clinique et universitaire que nous avons.

La décision de rappeler l'offre de poste faite à Healy a provoqué un tumulte dans les cercles universitaires du Canada parce que Lilly avait fait don de 1,5 millions de dollars au centre. James Turk, le directeur administratif de l'Association canadienne des professeurs d'université expliqua que « le développement était un euphémisme pour la collecte de fonds ». « Je comprends que votre nomination rendrait plus difficile la collecte de fonds dont on a besoin pour continuer nos programmes[37]. Un groupe international de médecins comprenant deux prix Nobel publia une lettre ouverte au président de l'Université dans laquelle ils écrivirent : « Avoir flétri la réputation du Dr Healy en lui retirant son offre d'emploi est un affront aux normes de la liberté de parole et de la liberté universitaire[38]. »

Les enjeux étaient colossaux. Lilly avait gagné 2,6 milliards de dollars avec le Prozac en l'an 2000 et venait de réussir à renommer le médicament et le réemballer sous le nom de Serafem pour la tension prémenstruelle grave, ce qui maintiendrait la production des profits jusqu'en 2007, même si le brevet pour le Prozac arrivait à expiration[37]. Les découvertes de Healy n'étaient pas récentes. Six mois plus tôt, Healy avait publié ses inquiétudes dans le *Hastings Center Report*, ce qui avait entraîné Lilly à mettre fin à son soutien au Hastings Center[18]. L'argent de l'industrie est partout, comme un cancer métastatique qui menace de tuer nos sociétés comme nous les connaissons et la liberté de parole.

Healy soupçonne que Charles Nemeroff (voir le chapitre 17) était derrière le retrait[37]. Nemeroff avait des liens importants, y compris des actions, chez les manufacturiers d'ISRS qui avaient été impliqués dans des procès où Healy avait été expert. Nemeroff était

présent au congrès de Toronto et annonça dans une autre assemblée psychiatrique du lendemain que Healy avait perdu son poste, avant même qu'Healy le sache lui-même. Nemeroff était hostile au travail de Healy et l'avait confronté, un an auparavant, à propos d'une étude qui avait montré que deux parmi 20 volontaires étaient devenus suicidaires sous la sertraline[39]. Selon Healy, Nemeroff avait déclaré qu'Healy n'avait pas le droit de publier des données comme celles-là et que ce que faisaient les psychiatres était sans importance puisque les compagnies rendaient des comptes à leurs actionnaires et que c'était le profit qui avait le dernier mot.

David Healy a écrit plus que quiconque sur les fraudes outrageantes commises par la grande industrie pharmaceutique dans sa recherche et son marketing des ISRS. Il décrit comment il a frappé un mur juridique avec les éditeurs pour environ 10 de ses articles, même avec le périodique *Index on Censorship*, qui s'était autocensuré[40]. Un autre auteur qui avait écrit un livre au sujet des risques de suicide et d'homicide s'est vu menacé de poursuites par Lilly dans plus de 50 pays.

Disposer des amis de l'industrie dans un auditorium fonctionne et est similaire à ce qui est fait quand les espions à la solde d'une dictature signalent leurs observations à propos des ennemis de l'État. Sous une requête d'accès à l'information, Healy a vu un document provenant de Lilly sur des informateurs « chargés de surveiller ce qu'il dit et de voir si on pourrait le poursuivre ». Lilly semble avoir menacé de quitter le Royaume-Uni si le Zyprexa n'était pas retenu en place proéminente dans les consignes de pratique du NICE (National Institute for Health and Care Excellence) !

Nancy Olivieri de l'Hôpital pour enfants malades de l'Université de Toronto a été renvoyée après avoir fait part de ses inquiétudes au sujet des effets nocifs d'un médicament qu elle étudiait. L'Université était en négociation pour un don de 20 millions de dollars de la part d'Apotex, la société en cause, et Apotex la poursuivit en justice pour avoir enfreint une clause de confidentialité qu elle avait acceptée par écrit au moment où elle commençait sa recherche[38,41].

Ce que les deux cas de l'Université de Toronto illustrent c'est le danger qui peut découler de la dépendance de l'université à la «

philanthropie » de l'industrie[38]. Quand le succès de la carrière des doyens et autres dirigeants de haut niveau est déterminé d'une manière significative par leur aptitude à décrocher de grosses sommes d'argent des donateurs corporatifs, les lanceurs d'alerte et les autres critiques des médicaments ne sauraient s'attendre à être soutenus.

Une autre affaire universitaire survint au Royaume-Uni en 2005 à l'Université de Sheffield. Audrey Blumsohn, l'auteur principal de deux articles sur l'Actonel (risedronate), un médicament pour l'ostéoporose mis en marché par Procter & Gamble, fut empêché de voir toutes les données qui allaient faire l'objet d'une publication sous son nom[42], bien qu'il eût des préoccupations liées à l'interprétation des données[43]. Le doyen de la recherche de l'Université, Richard Eastell, qui siégeait au comité consultatif de la compagnie et qui avait attiré des subventions de la compagnie pour 1, 6 million de livres sterling au cours des dernières années, recommanda de la prudence[44].

Mais seulement à l'égard de la compagnie, semblait-il. Il ne procéda pas avec prudence à l'égard de Blumsohn qui fut suspendu de son poste universitaire deux ans plus tard, après avoir menacé de discuter de ce problème avec des journalistes médicaux[43,44]. Blumsohn avait enregistré secrètement une conversation avec Eastell durant laquelle ce dernier dit; « La seule chose qu'on doit surveiller sans cesse est notre relation avec P&G. ». Proctor & Gamble avait déclaré à Blumsohn qu'un rédacteur anonyme connaissait les « messages clés » qu'ils souhaitaient transmettre au sujet du médicament.

La justification de Proctor & Gamble de ne pas partager les données fut pitoyable et même ironique. Selon elle, en partageant les données, elle perdait l'occasion de démontrer quelle « était un vrai partenaire dans l'entreprise scientifique ». Par contraste, Blumsohn avait dit dans une lettre a Eastell « qu'aucun scientifique digne de respect n'accepterait jamais de publier des résultats fondés sur des données auxquelles il n'aurait pas eu complètement et librement accès ». Eastell partageait cette vision, quand on souleva des questions sur les données portant sur le rendement du médicament pour savoir quelle proportion de ces données il avait pu voir dans le passé, en rapport avec des articles portant son nom. Eastell eut plus tard à reconnaître que la déclaration selon laquelle lui et les

autres auteurs avaient vu toutes les données était fausse et il fut convoqué à une audience du General Medical Council au sujet de cette fausseté[45].

Quand, après plusieurs tentatives, Blumsohn fut finalement autorisé à voir une partie limitée des données, y compris des graphiques importants, il constatât que 40% des données n'avaient pas été retenues et affirma : « Tout ce qu'on nous avait dit n'avait aucun sens. »

Blumsohn fut suspendu pour le motif que « sa conduite au cours des derniers mois constitue une conduite incompatible avec les exigences de sa charge ». L'Université aurait tout aussi bien pu copier le texte que David Healy avait reçu quand il a été renvoyé de Toronto. En langage courant, les deux messages prétentieux signifiaient: « Si vous n'êtes pas prêt à vous prostituer pour servir les intérêts de la grande industrie pharmaceutique tout comme nous le faisons, vous n'êtes pas le bienvenu ici. »

Le cardiologue britannique Peter Wilmshurst avait contribué à organiser une étude pour évaluer si la fermeture du foramen ovale du cœur à l'aide d'un dispositif médical aiderait les patients souffrant de migraine[46]. Les résultats furent décevants même s'ils étaient orientés en direction de résultats satisfaisants vu que les cardiologues qui implantaient le dispositif étaient les mêmes qui déterminaient si le trou du cœur avait été fermé avec succès. Le comité de direction de l'étude était insatisfait qu'il n'y eut pas d'évaluation indépendante du résultat mais leur avis fut ignoré par NMT, le commanditaire de l'étude.

Indépendemment l'un de l'autre, Wilmshurst et un autre cardiologue évaluèrent le résultat et tous deux obtinrent des résultats beaucoup plus décevants que ce qui fut publié dans *Circulation* en mars 2008, Andrew Dowson étant le premier auteur. Dowson possédaient des actions de *NMT* mais avait assuré par écrit au comité d'éthique qu'il ne détenait pas d'actions et il avait aussi confirmé son affiliation à un hôpital bien connu bien qu'il traitait ses patients en pratique privée. Dowson avait aussi publié un article avec Wilmshurst à titre de coauteur, un article que Wilmshurst n'avait jamais vu[47].

Dans l'article de *Circulation,* il ne restait que quatre dérivations

résiduelles alors que les deux évaluateurs avaient identifié respectivement 27 et 33 dérivations résiduelles. Quand l'article fut accepté pour publication, Wilmshurst et un autre collègue qui avaient contribué ensemble à étudier plus de 30 % des patients et qui avaient rédigé une part substantielle de l'article, refusèrent de signer l'accord des droits du périodique parce que le document stipulait qu'ils avaient vu les données et qu'ils prenaient la responsabilité de leur intégrité. Ils n'avaient vu que l'analyse et non les données.

Le nom de Wilmshurst ne parut nulle part dans l'article publié, même pas dans les remerciements, bien que ce fut son travail qui ait inspiré l'article, qu'il en ait été le cochercheur principal, qu'il avait tenu un rôle majeur dans la conception de l'étude, qu'il ait écrit une grande partie de l'article et ait été membre du comité de direction. En revanche, un cardiologue renommé décédé avant que commence l'étude, apparut comme auteur, une variété rare mais authentique d'auteurs-fantômes, pourrait-on dire. Il fut aussi le coauteur d'une lettre à *Circulation,* cinq ans après son décès en réponse à une critique de l'étude, même si Wilmshurst avait dit à la rédaction qu'il était mort.

Après avoir commenté les problèmes relatifs à cette étude lors d'un congrès et donné une entrevue, Wilmshurst a été poursuivi en justice par *NMT* pour diffamation devant la High Court de Londres, même si la compagnie était américaine. L'Angleterre a les pires lois en diffamation du monde, lois qui ne protègent pas le lanceur d'alerte mais l'auteur du forfait. Simon Singh a écrit dans le journal *The Guardian* en 2008 que l'Association chiropratique britannique faisait joyeusement la promotion de traitements bidons puisque l'Association prétend que ses membres peuvent aider au traitement des enfants ayant des coliques, des problèmes de sommeil et d'alimentation, des infections d'oreilles fréquentes, de l'asthme et qui pleurent longtemps[48]. Il lui fallut consacrer 44 semaines à une poursuite en diffamation et il écrivit par la suite : « En termes de liberté de parole et d'accès à l'information, notre pays est susceptible de devenir l'équivalent européen de la Chine[49]. » Il écrivit aussi que Wilmshurst a été soumis à une tension immense quand il reçut les documents judiciaires vendredi, le 21 décembre 2007 à 17 h09, soit 9 minutes après le départ en vacances de Noël de la plupart des avocats. Ce ne fut qu'au Nouvel An que Wilmshurst put obtenir

une aide juridique. Déjà, neuf mois après la parution de l'article de *Circulation,* Wilmshurst avait accumulé près de 60 000 livres sterling de frais d'avocats[60], et la poursuite se termina quand *NMT* fit faillite.

Quand le nouveau président de l'American Diabètes Association, John Buse eut exprimé ses inquiétudes relatives à la sécurité cardiovasculaire de la rosiglitazone, en 1999, des employés de SmithKline Beecham lui avaient dit que certaines personnes dans la compagnie estimaient que ses actions « étaient suffisamment calomnieuses pour tenter de me tenir responsable d'une perte de valeur de la capitalisation sur le marché (valeur des actions)[51] ». Selon un rapport du Sénat des États-Unis, à la suite des questions soulevées par Buse au cours d'un symposium, le président de la recherche et du développement de GlaxoSmithKline, Tadataka Yamada, avait suggéré ce qui suit: « Ou bien on le poursuit pour avoir sciemment diffamé notre produit même après avoir rectifié les faits auprès de lui, ou bien on lance une offensive bien planifiée de la part d'Avandia[52]. » Yamada téléphona au directeur du département de Buse.

Glaxo prépara et exigea que Buse signe une lettre soutenant qu'il n'avait plus d'inquiétudes concernant les risques cardiovasculaires associés à l'Avandia[53]. Il serait intéressant de savoir ce qui entraîna Buse à signer une lettre qui contrastait avec sa propre conviction mais après l'avoir signée, les officiers de Glaxo ont commencé à s'y référer sans scrupule comme étant une « lettre de rétractation » de Buse pour chercher à gagner la faveur d'une société de consultation financière qui évaluait les produits de Glaxo pour les investisseurs.

La compagnie intimida d'autres médecins qui soulevaient des questions inconfortables[54]. Une femme médecin du Maryland s'alarma en 1999 après que plusieurs de ses patients traités à l'Avandia eurent présenté des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive et une révision des dossiers de tous ses patients montra un pourcentage exceptionnellement élevé de ce problème[53]. Elle alerta le manufacturier sur ce problème mais la compagnie expédia une lettre au directeur du personnel de l'hôpital en lui disant qu'on ne devrait pas lui permettre d'en parler puisqu'on n'avait pas démontré que l'insuffisance cardiaque résultait de la prise du médi-

cament. La femme médecin s'est sentie fortement intimidée par la lettre et ce quelle perçut être une menace implicite de poursuite judiciaire. Elle avait prévu publier ses résultats mais après que l'hôpital eut reçu la lettre, un de ses coauteurs potentiels, un épidémiologiste, cessa de répondre à ses courriels, ce qui élimina la publication.

En 2006, comme il a déjà été mentionné, nous avons publié une étude plutôt non sujette à controverse dans le *JAMA* dans laquelle on comparait les protocoles d'études de l'industrie avec les rapports publiés et on avait trouvé que les universitaires avaient généralement les mains liées dans leurs collaborations avec l'industrie pharmaceutique, ce qui n'était jamais mentionné dans aucune publication[56]. Quand je traduisis notre article en danois et le publiai dans le *Ugeskrift for Loeger (Journal of the Danish Medical Association)*[57], l'Association danoise de l'industrie pharmaceutique publia dans un journal qu'elle était « bouleversée et enragée par une critique » quelle ne pouvait pas accepter. Bien que l'Association connaisse très bien ce que les compagnies membres écrivent dans leurs protocoles et qu'en conséquence, nos observations étaient correctes, au contraire de sa déclaration publique, l'Association nous a néanmoins harcelés en inscrivant une poursuite sans fondement, alléguant que nous avions commis une inconduite scientifique en déformant délibérément les données. L'Association distribua des copies de certaines de ses lettres à la direction du Rigshospitalet où quatre d'entre nous travaillions, et à la Copenhagen Hospital Corporation, au Comité central de l'éthique de la recherche, à l'Association médicale danoise, à l'Agence danoise du médicament, au ministère de la Santé, au ministère de la Science et au journal de l'Association médicale danoise. Ils ont épargné la reine et le premier ministre mais même après avoir été acquittés, l'Association a continué d'insister sur le fait que nous étions coupables d'inconduite. Les mensonges n'arrêtent jamais. Nous avons décrit l'affaire dans un article, mais l'avocat du *BMJ* s'inquiétait de la possibilité d'une poursuite et notre article fut en conséquence transformé en un article écrit par un journaliste[58].

20. DÉMOLIR LES MYTHES DE L'INDUSTRIE

Les mythes de l'industrie pharmaceutique au sujet de ses activités et de ses motivations ont été si souvent répétés qu'ils sont largement crus par les médecins, les politiciens et la population générale. Puisqu'ils constituent un obstacle empêchant la création d'un système de soins de santé rationnel, libre de toute corruption, je vais démolir les plus pernicieux avant de suggérer des réformes dans le prochain chapitre.

Mythe 1 : Les médicaments sont dispendieux en raison des coûts élevés de leur découverte et de leur mise au point

L'ancien PDG de Merck, Raymond Gilmartin, a reconnu qu'il s'agit là d'un mythe : « Le prix des médicaments n'est pas déterminé par leurs coûts de recherche. Il est plutôt déterminé par leur valeur en prévention et en traitement de la maladie[1]. » Gilmartin a oublié de mentionner que les prix des médicaments reflètent non seulement ce que la société est prête à payer mais aussi l'excellence des compagnies à se protéger de la concurrence. Les activités pour combattre la concurrence sont largement répandues[2,3] et la fixation des prix est habituelle[4,6].

Nous entendons souvent dire qu'il en coûte 800 millions de dollars (en dollars de l'an 2000) pour introduire un nouveau médicament sur le marché, mais c'est un mensonge. Ce coût est fondé sur des méthodes défectueuses, une théorie comptable discutable et sur une foi aveugle en la validité d'informations confidentielles fournies par l'industrie à ses consultants en économie de deux universités à la solde de cette même industrie[1,3,7]. Le vrai coût est probablement inférieur à 100 millions de dollars[3].

La zidovudine, le premier médicament du SIDA, a été synthétisée à la Fondation du cancer du Michigan en 1964[3]. Il en a coûté

très peu à Burroughs Wellcome pour la mettre au point, mais la compagnie a quand même exigé 10 000 $ par an pour traiter un patient en 1987[1]. Il s'agissait d'un abus manifeste d'une situation de monopole à l'encontre des patients désespérément malades exigeant le médicament quel qu'en soit le coût. En 2003, quand Abbott augmenta subitement de 400 % le prix de son médicament contre le SIDA, dont l'invention avait été soutenue par des millions de dollars payés par les contribuables, elle provoqua un tumulte et des centaines de médecins ont décidé de boycotter tous les produits d'Abbott dans la mesure du possible[8].

Un exemple de même nature est celui de l'imatinib (Glivec ou Gleevec) très efficace contre la leucémie lymphoïde chronique. Novartis l'avait synthétisé, mais n'était pas intéressée par ce produit jusqu'à ce qu'un hématologiste l'étudie et trouve qu'il était très efficace. Encore là, les coûts de la mise au point furent minimes, mais cela n'empêcha pas Novartis d'exiger 25 000 dollars pour le traitement d'une année, en 2002[3].

Le Taxol est l'un de nos médicaments les plus utiles contre le cancer. Il a été dérivé de l'écorce de l'if du Pacifique et plus tard synthétisé par des scientifiques financés par le NIH[1]. Le médicament fut donné à Bristol-Myers Squibb qui, en dépit des coûts minimes de sa mise au point, exigea de 10000 à 20000 dollars par année de traitement en 1993. Quand son brevet expira, la compagnie poursuivit toute personne qui se proposait de mettre en marché une version générique moins coûteuse[9]. Vingt-neuf États américains ont poursuivi Bristol-Meyers Squibb pour infraction à la loi contre les monopoles, mais pendant que les procédures se déroulaient et une fois que la poursuite fut réglée à 1 amiable pour un coût de 135 millions de dollars pour la compagnie, elle en avait tiré un revenu excédant 5 milliards de dollars.

Une fois que plusieurs compagnies qui mettaient en marché des versions génériques du citalopram les eurent retirées du marché danois, en 2010, pour diverses raisons, le prix du médicament augmenta subitement par un facteur de 12. Les compagnies qui ont augmenté le prix ont refusé de commenter[10].

Un autre exemple bizarre qui a été relevé : toutes les compagnies vendant de la simvastatine générique, utilisée par près de 6 %

de tous les Danois, augmentèrent le prix de la dose de 40 mg par un facteur de 8[11]. La dose de 40 mg était la plus couramment utilisée. Le médicament était aussi disponible en dose de 20 mg et se vendait le cinquième du prix mais en vertu de la loi, les pharmacies n avaient pas le droit de distribuer la dose moins coûteuse ni de dire aux patients de prendre deux comprimés au lieu d'un. Bien que les cinq compagnies aient augmenté les prix exactement au même niveau, à la seconde décimale près, elles nièrent s'être entendues pour fixer les prix et les autorités ont lancé une enquête[12]. Cette manœuvre déloyale allait coûter aux contribuables danois une somme additionnelle de 63 millions de dollars chaque année, pour un médicament hors brevet.

Schering acheta une hormone d'une autre société pour l'utiliser chez les femmes souffrant de symptômes de la ménopause et vendit le médicament avec une majoration de 7 000 %[4]. Par ailleurs, quand le Librium et le Valium furent brevetés, Roche les vendit en Colombie à un prix 65 fois plus élevé que le prix en Europe[6]. En 2006, la Commission fédérale du commerce des Etats-Unis lança une poursuite judiciaire contre Lundbeck pour le motif que la compagnie aurait pris avantage d'une situation de monopole pour exploiter les nourrissons gravement malades[13]. Lundbeck avait acheté une entreprise américaine qui avait augmenté le prix d'un vieux médicament capable de sauver la vie, l'indométacine de 1300 % après l'avoir acheté de Merck. Il n'existait aucun coût de mise au point pour expliquer ces explosions de prix.

Pendant des années, les obstétriciens avaient utilisé une hormone naturelle pour la prévention de la naissance prématurée, la progestérone, arrivée sur le marché, il y a plus de 50 ans[14]. Les pharmacies la préparaient pour les médecins et elle coûtait de 10 à 20 dollars par injection. Quand la société KV Pharmaceuticals obtint du gouvernement américain l'approbation de l'exclusivité de la vente du médicament sous le nom de Makena, le prix grimpa à 1500 dollars la dose, une augmentation de 75 à 150 fois. La compagnie prétexta de façon grotesque que les « mamans » méritaient de profiter des avantages d'un Makena approuvé par la FDA alors que les médecins disaient que l'arrangement allait probablement susciter plus de naissances prématurées (et en conséquence plus d'enfants souffrant de lésions cérébrales) puisque de nombreuses

femmes ne pourraient pas payer le médicament. Certains médecins étaient heureux de pouvoir obtenir la version moins coûteuse auprès des pharmacies qui la préparaient mais la compagnie réagit en envoyant des lettres de mise en demeure aux pharmacies les prévenant qu elles pourraient être confrontées à des injonctions de la part de la FDA si elles persistaient à préparer le médicament.

Nous sommes tous responsables de la société compliquée que nous avons créée, dans laquelle nous dépendons tous les uns des autres tout en tirant avantage de la spécialisation. Mais quand les compagnies pharmaceutiques extorquent des prix exorbitants pour leurs médicaments, elles se moquent de leurs obligations envers les patients, les contribuables, nos sociétés et notre patrimoine collectif à un tel point qu elles finissent par s'exclure elles-mêmes de la société, tout comme les criminels le font. C'est du vol.

Des chercheurs ont montré que le coût annuel par patient est inversement lié à la prévalence de la maladie. Des chercheurs italiens sont allés une étape plus loin et ont mis au point une formule simple qui s'ajuste très bien aux données qu'ils possédaient pour 17 remèdes contre le cancer:[15]

Calcul du coût annuel par patient =

$$2 \text{ millions } € \bullet e^{-0{,}004 \text{ nombre de patients}} + 10.000 \text{ €}$$

Le coût annuel par patient d'un médicament pour lequel il existe 900 patients en Italie sera d'environ 60.000 euros.

Dans la même veine, les médicaments pour les patients souffrant d'insuffisances enzymatiques rares sont épouvantablement dispendieux, par exemple 600 000 $ par année pour traiter la maladie de Gaucher[16], bien que toute la recherche et la mise au point initiale aient été effectuées par des chercheurs financés par le NIH[1].

Le dernier mot pour détruire le mythe selon lequel les prix des médicaments reflètent les coûts de la recherche et de la mise au point est : « Que peut-on dire des coûts beaucoup plus élevés encourus pour promouvoir les ventes[3] ? Ceux qui paient les médicaments paient aussi pour ce marketing extravagant. Si les nouveaux médicaments étaient vraiment aussi bons que l'industrie veut nous le faire croire, il n'y aurait aucun besoin d'en faire la promotion ni de corrompre les médecins pour qu'ils les utilisent. »

Mythe 2: Si l'on n'utilise pas les médicaments coûteux, l'innovation va se tarir

Les politiciens et les médecins adhèrent largement à ce mythe, bien qu'il soit complètement ridicule. Est-ce qu'ils seraient disposés à payer 20 fois plus cher leur nouvelle voiture pour le seul motif que, selon leur vendeur, les voitures seraient de bien meilleure qualité dans l'avenir ?

Selon Marcia Angell, ancienne rédactrice en chef du *New England Journal of Medicine*, l'industrie pharmaceutique insiste pour qu'on la laisse tranquille, sans aucun contrôle social et elle menace aussi nos sociétés. « Ne nous importunez pas. Ne touchez pas à nos profits outranciers. N'intervenez pas sur les augmentations insoutenables de prix sinon nous ne vous donnerons pas vos traitements miraculeux[17]. » Habituellement, les compagnies prétendent : « Si nous ne dépensons pas notre argent en recherche, nous disparaîtrons. » Les compagnies pharmaceutiques, elles, disent : « Si nous n'avons pas votre argent pour le dépenser en recherche, vous disparaîtrez[7]. »

Les dirigeants religieux ne sont pas les seuls à être malins. Ils promettent que nous serons récompensés après notre mort, ce qui rend impossible de se plaindre. Les promesses de l'industrie sont aussi fausses, en fait, tellement fausses que c'est la relation cause/effet qui est inversée. Depuis les années 1980, les profits de l'industrie pharmaceutique ont monté en flèche (voir le chapitre 5) mais pendant la même période de moins en moins de médicaments innovateurs ont été introduits sur le marché[3]. La revue *Prescrire* remet chaque année un prix à la percée la plus importante, la Pilule d'Or, mais elle ne parvint pas à trouver un candidat qui le mérite en 2012. Ni en 2011. Ni en 2010.

En 2011, les régions du Danemark ont suggéré de créer un organisme comme le NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) du Royaume-Uni puisque nous ne pouvons pas nous payer tout ce qui est offert. Toutefois, un orateur conservateur en santé du Parlement ne voulait pas qu'on établisse des priorités pour les médicaments, argumentant que cela ralentirait la mise au point de nouveaux médicaments si on introduisait un montant maximum à payer pour les médicaments[18]. Les régions suggéraient en outre que

les nouveaux médicaments soient comparés aux médicaments existants, souvent moins coûteux avant qu'on autorise leur mise en marché. Cette proposition mit en colère le directeur de l'Association danoise de l'industrie pharmaceutique, Ida Sofie Jensen, qui dit qu'il était « regrettable sinon effronté que les régions du Danemark manifestent, une fois encore, leurs attitudes hostiles à l'industrie. Les régions blâment l'industrie pour leur économie médiocre[19]. » Le président des régions répliqua posément que l'industrie pharmaceutique est l'une des plus profitables de toutes les industries et qu'il espérait que la danse tribale rituelle de l'industrie s'achève bientôt. Le fait est que les coûts des médicaments des hôpitaux danois ont triplé en seulement 8 ans. L'année précédente, le gouvernement danois avait mis fin au remboursement de certains médicaments trop dispendieux et pas meilleurs que des médicaments moins coûteux du même type. En réponse, Ida Sofie Jensen entama une autre danse rituelle : « Les autorités refusent de payer pour les progrès des médicaments. Nous craignons que cela arrête la mise au point de nouveaux médicaments[20]. » En revanche, un économiste de la santé mentionna que ce geste pourrait inciter l'industrie à chercher de vraies percées plutôt que se confiner aux médicaments d'imitation. C'est l'argument fondamental. L'innovation s'est tarie parce qu'il est beaucoup plus lucratif pour l'industrie de mettre au point des médicaments d'imitation plutôt que de mener de la recherche d'innovation. Les patients profiteront du retrait de cet incitatif.

Partout dans le monde, à l'exception des États-Unis sous gouverne républicaine, les gouvernements s'emploient à contenir les coûts des médicaments. Un article de 2011 a rapporté que la République tchèque introduirait des prix maximums pour les médicaments remboursés et limiterait l'utilisation des médicaments très coûteux aux hôpitaux universitaires. En Allemagne, un prix plafond a été introduit dans l'objectif d'épargner 2 milliards d'euros chaque année. Au Royaume-Uni, le gouvernement a exigé que l'industrie réduise ses prix, visant à épargner 6 milliards de dollars chaque année. En Australie, le gouvernement a mis fin au remboursement de 162 médicaments et se propose de réduire les prix de 1600 médicaments de 27 %[21]. La Chine, la Hongrie, la Bulgarie et la Slovaquie avaient aussi des plans de réduction des coûts.

Le moyen auquel la Nouvelle-Zélande a eu recours pour restreindre ses dépenses en médicaments est impressionnant et simple[22]. En 1993, on a décidé de subventionner les médicaments d'une même classe (par exemple, les AINS ou les ISRS) qui avaient des effets similaires avec le même montant, peu importe le prix du médicament (prix de référence). En outre, les compagnies pharmaceutiques devaient négocier avec l'agence du médicament, le prix et les conditions d'accès. Cette politique a eu des effets spectaculaires. Les statines étaient fournies pour la moitié du coût en Australie, et le prix des médicaments génériques était moindre du quart du prix au Canada. Le budget communautaire des médicaments n'augmenta que de 2 % par an par comparaison à 15 % avant l'adoption de la politique sans compter qu'on améliorait entre-temps la protection de la population. Bien que le pays ne compte que 4,4 millions d'habitants, les économies annuelles atteignent presque 1 milliard d'euros.

Mythe 3 : Les économies sont plus élevées que les coûts des médicaments dispendieux

Lors d'une rencontre avec l'industrie pharmaceutique où cet argument fut proposé, le directeur du Conseil national danois de la santé affirma qu'il était curieux que peu importe le prix élevé d'un nouveau médicament, la compagnie était toujours en mesure de fournir une analyse pharmaco-économique montrant que les économies en termes de réductions des congés maladie, des départs prématurés à la retraite et ainsi de suite, excédaient les coûts du médicament. L'économique est une discipline très fluide et l'on peut obtenir à peu près n'importe quel résultat qu'on désire selon les postulats que l'on introduit dans le modèle. Il est difficile d'imaginer pire conflit d'intérêts que la situation dans laquelle une compagnie pharmaceutique procède à une analyse pharmaco-économique de son propre médicament, ou bien demande à un économiste de la réaliser moyennant rémunération. Le résultat n'est jamais défavorable à la compagnie.

Mythe 4: Les percées proviennent de la recherche financée par l'industrie

Selon un argument largement répandu, aucun de nos médicaments n'a été inventé par les anciens pays socialistes de l'Est du Rideau de fer. Cela ne prouve rien. Tellement d'autres choses ne fonctionnaient pas dans ces pays sous la dictature. Ce malentendu est colossal. Presque toute la science fondamentale qui soutient le progrès de la médecine moderne se développe dans le secteur à but non lucratif, dans les universités, les instituts de recherche et les laboratoires gouvernementaux[23]. Un rapport du Congrès des Etats-Unis de l'an 2000 soulignait que « des 21 médicaments les plus importants lancés entre 1965 et 1992,15 avaient été mis au point à partir de connaissances et de techniques provenant de la recherche financée par le gouvernement fédéral ». D'autres études arrivent à des conclusions similaires, par exemple qu'au moins 80% de 35 médicaments majeurs étaient fondés sur des découvertes réalisées par la recherche d'organismes du secteur public[24]. L'Institut national du cancer a tenu un rôle de chef de file dans la mise au point de 50 des 58 nouveaux médicaments contre le cancer ayant été approuvés par la FDA entre 1955 et 2001[7].

Trois des découvertes les plus importantes du XXe siècle − la pénicilline, l'insuline et le vaccin contre la polio − proviennent toutes de laboratoires financés par les fonds publics. Le NIH réalisa une étude des cinq médicaments les plus vendus en 1995, le Zantac (ranitide pour les ulcères d'estomac), le Zovirax (acydovir pour l'herpès), le Capoten (captopril pour l'hypertension artérielle), le Vasotec (énalapril pour l'hypertension artérielle) et le Prozac (fluoxétine pour la dépression) et trouva que 16 des 17 articles scientifiques primordiaux menant à la découverte et la mise au point de ces médicaments provenaient d'autres sources que l'industrie[3].

Le tableau est très constant. Les premières percées pour le SIDA survinrent aussi dans la recherche publique et le gouvernement américain a dépensé deux fois plus en recherche que toutes les compagnies pharmaceutiques mises ensemble[7]. L'histoire typique est que les compagnies pharmaceutiques investissent relativement peu dans les vraies percées mais quand elles en dessaisissent la recherche publique, elles vendent le médicament à un prix exorbi-

tant puisqu'elles disposent d'un monopole. De plus, elles mentent d'une manière routinière au sujet de la recherche et volent souvent le mérite de la découverte du médicament en prétendant qu elles l'ont découvert elles-mêmes[7]. Les très racoleurs partenariats public-privé volent en éclats quand le partenaire privé se sauve constamment avec tout l'argent et tout le mérite, plaçant le reste de la société dans le rôle de l'imbécile qu'on a dépouillé.

Les compagnies pharmaceutiques ne dépensent que 1 % de leurs revenus en science fondamentale pour découvrir de nouvelles molécules, quand on défalque les subsides des contribuables et plus des quatre cinquièmes de tous les fonds pour la recherche fondamentale pour découvrir de nouveaux médicaments ou de nouveaux vaccins proviennent de sources publiques[75].

Une raison importante expliquant pourquoi la plupart des percées proviennent de la recherche financée par le public est que le capitalisme et la curiosité cohabitent très mal. Cela prend du temps pour être curieux et les dirigeants des sociétés pharmaceutiques nont pas de patience. Ils veulent un retour rapide sur leurs investissements, retour qui les aidera à accéder à d'autres positions plus lucratives dans d'autres compagnies. Les administrateurs ont donc tendance à mettre fin à une orientation de recherche quand il n'y a pas eu de progrès après un couple d'années.

Les psychologues ont montré que l'argent est une piètre motivation par comparaison avec le fait de donner aux gens des tâches intéressantes à réaliser et les scientifiques sont radicalement différents des administrateurs. Le salaire importe peu. Ce qui importe c'est la résolution d'énigmes et la contribution de choses qui importent au monde. À titre d'exemple, il fallut plus de 20 ans à un scientifique infatigable, Eugene Goldwasser, pour produire et purifier le premier petit flacon d'érythropoïétine humaine[7].

Mythe 5: Les compagnies pharmaceutiques se font concurrence dans un marché libre

Ce mythe est utilisé avec succès pour réduire la réglementation sous la croyance erronée que les forces du marché vont résoudre tous les problèmes. Il ne peut exister de marché libre pour des produits qui sont lourdement subventionnés par l'argent des contribuables et

quand la fraude et les crimes sont très répandus.

Quand j'ai travaillé dans l'industrie, j'ai été surpris de constater comment on établissait le prix d'un médicament. Les administrateurs des ventes produisaient ce qu'ils appelaient un budget des ventes pour les années à venir et je me demandais comment ils parvenaient à faire un budget pour de l'argent qu'ils ne possédaient pas mais qu'ils ne pouvaient qu'espérer obtenir. Pourtant, une fois accepté, il importait de vivre à la hauteur de ce budget, sinon les questions embarrassantes viendraient et les gens seraient malheureux. Il existe une solution simple pour les ventes qui stagnent : augmenter le prix du médicament et convenir avec les concurrents les plus importants d'augmenter leurs prix du même montant et tout le monde sera content. C'est illégal mais très difficile à prouver, donc c'est très commun. Même moi, j'ai observé cette pratique, bien que je n'aie jamais été responsable d'un budget des ventes.

Mythe 6: Les partenariats public-industrie sont avantageux pour les patients

Ce mythe ne meurt jamais et l'on a en vu un des exemples les plus effrontés en 2012 quand l'Association britannique de l'industrie pharmaceutique (ABPI) a publié une nouvelle consigne pour promouvoir la collaboration avec les médecins[26,27]. Elle parlait des objectifs communs et exhortait les professionnels de la santé « à ne pas se laisser séduire par les mythes négatifs concernant la coopération avec l'industrie ». Elle fut endossée par plusieurs y compris l'Association médicale britannique, le Collège royal des généralistes, l'Académie des collèges royaux et le ministère de la Santé et sous le logo du *Lancet* furent publiées des prétentions scandaleuses comme « l'industrie tient un rôle valide et important dans la formation médicale » et « les représentants de produits médicaux peuvent être des ressources utiles aux professionnels de la santé ».

Sous un titre libellé « Les faits », la consigne présente en premier lieu deux énoncés mensongers : « Des occasions peuvent être ratées ou même rejetées en raison de méprises découlant de pratiques historiques qui ne sont plus acceptables ou d'actions de quelques individus qui ne sont pas des modèles de collaboration entre l'industrie et les professionnels des soins de santé. »

Ces pratiques ne sont *pas* historiques *ni* atypiques. En outre, la consigne prétend « refléter la détermination de l'industrie d'assurer que les relations avec les professionnels de la santé sont fondées sur l'intégrité, l'honnêteté, la connaissance, des comportements intègres, la transparence et la confiance ». On nous dit aussi que « toutes les études sont assujetties à une surveillance rigoureuse, les résultats des études cliniques contrôlées sont disponibles dans le domaine public, le code de pratique de l'ABPI requiert la divulgation des détails des études cliniques. »La réalité est qu'on ne voit jamais les détails des études cliniques, des quantités de résultats sont enterrés et scellés avec grande efficacité dans les archives des compagnies comme s'il s'agissait de déchets nucléaires et les études ne sont jamais soumises à une surveillance scrupuleuse puisque les comités d'éthique ne la font pas ni ne disposent de l'expertise pour la faire.

Les prétentions de la consigne stipulant que « lorsqu'on le fait correctement, travailler avec l'industrie ne nuira pas à l'objectivité de la prise de décision clinique » et que les règlements garantissent que les normes professionnelles et éthiques seront maintenues, sont contredites par tout ce que l'on connaît sur ce sujet. On nous dit aussi que : « L'investissement de l'industrie pharmaceutique est la source de la plupart des percées scientifiques et des innovations des médicaments et qu'il en coûte habituellement 550 millions de livres sterling pour faire tout le travail nécessaire pour qu'un médicament soit autorisé à être utilisé. »

Je n'ai jamais vu autant de foutaise et de mensonges rassemblés au même endroit en même temps. Les partenariats peuvent être occasionnellement avantageux pour les deux parties, mais dans l'ensemble, il est immensément nuisible pour les patients que les milieux dirigeants endossent les méthodes de l'industrie relativement à ses médicaments. L'idée que la santé publique et l'industrie pharmaceutique aient un agenda commun est une fiction de relations publiques et le système de santé du Royaume-Uni est déjà au dernier niveau de l'éthique. En 2012, le gouvernement du Royaume-Uni annonça qu'on attendait des praticiens généraux qu'ils travaillent avec l'industrie pharmaceutique pour identifier comment traiter leurs patients[28]. Selon le guide de l'ABPI, soutenu par le ministère de la Santé, des « aires populaires de travail conjoint

que vous pourriez envisager comprennent l'identification des patients non diagnostiqués, la révision des patients non contrôlés, l'améhoration de l'adhésion des patients aux régimes thérapeutiques et le réaménagement des plans de traitement. » Cela suppose le fait d'inviter les vendeurs à parcourir la liste des patients des omnipraticiens pour identifier ceux qu'ils estiment devoir recevoir les médicaments de la compagnie.

Les Britanniques doivent vivre sur une autre planète que la nôtre. Ils devraient lire le chapitre 12 de mon ouvrage à propos du Neurotin pour tout ce qui provient des endroits où les visiteurs médicaux se sont concertés avec les médecins et leurs patients pour leur suggérer ce qu'ils devaient faire. Ce qu'il nous faut faire est exactement le contraire. Identifier les patients sur-diagnostiqués et sur-traités et les débarrasser de la plupart sinon de tous leurs médicaments et leur enseigner qu'une vie sans médicaments est possible pour la plupart d'entre nous.

Dans son livre, *Bad Pharma,* Ben Goldacre écrit que les gros canons, le gratin de l'excellence de la médecine britannique savent fort bien quels sont les problèmes relatifs à tout cela mais ils ont décidé de ne pas s'en mêler. Ce faisant, tous comme les régulateurs, ils contribuent au secret entourant ce que les compagnies pharmaceutiques infligent à la santé publique[28]. Il est difficile d'imaginer pire trahison. Si j étais un omnipraticien au Royaume-Uni, je changerais d'emploi ou je quitterais le pays.

En 2012, la Fédération internationale du diabète, l'organisme-parapluie de plus de 200 associations du diabète dans plus de 160 pays a amorcé un partenariat avec Nestlé qui met en marché d'une manière énergique les friandises denses en énergie et les breuvages sucrés[29]. Nestlé a provoqué bien des décès dans les pays en développement avec sa promotion contraire à l'éthique de formules de lait pour nourrissons, lesquelles exigeaient l'addition d'une eau propre qui souvent n'était pas disponible. Peut-être que nos associations pulmonaires devraient suivre la mode et devenir partenaires de l'industrie du tabac ? Pourquoi pas ? Les politiciens s'en réjouiraient.

Mythe 7 : Les études de médicaments ont pour but d'améliorer le traitement des patients

La documentation des relations publiques et les ententes de collaboration entre les associations de médecins et les associations de l'industrie propagent ce mythe[30]. Toutefois, peu importe ce que raconte l'industrie pharmaceutique à propos du travail pour le bien des patients, elle n'a pas plus de responsabilité pour surveiller la santé de la population que n'en dispose l'industrie de la restauration rapide pour surveiller la diète du public[31]. Et elle n'est pas vraiment intéressée non plus. Une étude est conçue ou bien pour maximiser les ventes ou bien elle est mise au point pour identifier la meilleure manière de prévenir ou de traiter une maladie précise.

Quand on recrute des patients pour une étude, un avantage de la participation est presque toujours décrit dans le document de consentement dans lequel on stipule que le participant à la recherche va contribuer à la connaissance scientifique, laquelle va contribuer favorablement à l'amélioration des soins des autres patients. Pourtant, comme je lai expliqué au chapitre 5, ce contrat social avec les patients est rompu. Les études sont faites pour des motifs propres au marketing, et les résultats déplaisants sont gardés secrets ou déformés avant qu'on les publie, même quand leur disponibilité aurait pu améliorer le traitement des patients.

Un autre mythe est que l'industrie n'a aucun intérêt à tricher puisque ce serait toujours découvert et que cela nuirait aux ventes. Une des personnes qui m'ont dit cela, a effectué des études cliniques pour une compagnie pharmaceutique danoise. Il était persuadé d'avoir raison et tirait grande fierté de son travail. Tant mieux pour lui, mais il n'était pas celui qui analysait les données ni ne prenait les décisions sur la manière de les analyser ni quand les résultats étaient tellement nuisibles pour les profits qu'ils ne verraient jamais la lumière du jour à l'extérieur de la compagnie. Comme je l'ai montré dans le présent ouvrage, la vérité est que les compagnies trichent beaucoup parce qu'il est rarement possible de les attraper sans avoir accès aux données brutes et parce que c'est payant.

Mythe 8: Nous avons besoin de plusieurs médicaments d'un même type parce la réponse des patients est variable

J'ai entendu cet argument un nombre infini de fois de la part de médecins qui ont écouté le boniment des vendeurs de pilules sans se demander si cela était vrai ou pas. Dans de rares cas, cela pourrait être vrai, mais je n'ai pas vu de données convaincantes qui le confirment. Une des études qui proposaient de montrer que les patients réagissent différemment était une étude croisée dans laquelle des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde ont expérimenté quatre médicaments et dit aux chercheurs la période qu'ils avaient préférée[32]. Cela ne prouve rien puisque l'intensité de la douleur varie. Pour être certain que les préférences ne sont pas qu'un bruit de fond, il faudrait exposer les mêmes patients aux mêmes médicaments plus d'une fois.

Mythe 9 : Ne pas utiliser les médicaments génériques parce que leur puissance varie

Pfizer a déjà prétendu que ses propres tests de produits génériques contenant la même substance active qu'un médicament de Pfizer contre l'étourdissement avaient montré que 10 de 17 produits génériques ne parvenaient pas à satisfaire aux normes de puissance[6]. Comparons cela avec le fait que les agences du médicament s'assurent que les produits génériques sont bioéquivalents au médicament original en exigeant des études comparatives chez des volontaires humains, dans lesquelles on mesure les concentrations de substance active dans le sang des participants.

Plusieurs médecins croient ces balivernes rejetées à répétition par des scientifiques sans conflit d'intérêts qui ont mené les études de biodisponibilité.

Mythe 10: L'industrie paie la formation médicale continue parce que les fonds publics ne le font pas

Si cela était vrai, ce serait un geste d'immense générosité parce c'est très coûteux et que cela influence la plupart des médecins. Comme je l'ai expliqué au chapitre 8, ce que cela signifie est tellement manifeste que même les organismes représentant l'industrie phar-

maceutique ne le nient pas tout en reconnaissant que c'est leur manière de diriger leur commerce. Trois des plus grosses agences de publicité des États-Unis administrant des contrats publicitaires pharmaceutiques investissent dans des organismes de recherche contractuelle et préparent des ensembles « éducatifs » pour l'industrie pharmaceutique[3].

Comme Marcia Angell l'a affirmé en entrevue, les compagnies élaborent une gigantesque fiction en tentant de faire croire quelles ne s'en tiennent pas qua vendre des médicaments mais qu elles sont aussi engagées dans la formation médicale[17]. Les investisseurs attendent d'elles qu elles fassent d'aussi gros profits que possible en vendant des médicaments. Mais elles sont aussi parvenues à convaincre une foule de gens qu elles s'occupent aussi de les éduquer. Cela n'est pas possible. C'est comme si on demandait aux brasseurs de bière de faire de la formation sur l'alcoolisme. De plus un conflit d'intérêts ressort. Les compagnies pharmaceutiques pourraient « former » les médecins sur les médicaments aussi longtemps quelles ne discutent que des avantages mais iront-elles jusqu'à dire : « Notre médicament n'est pas vraiment très bon ; une autre compagnie en produit un bien meilleur ? » Non. Cela n'arrivera pas.

21. LA FAILLITE GÉNÉRALE DU SYSTÈME COMMANDE UNE RÉVOLUTION

Je trouve difficile d'imaginer qu'un système aussi corrompu puisse être une bonne chose ou qu'il vaille les vastes sommes d'argent quon lui consacre.

Marcia Angell, ancienne rédactrice en chef du *New England Journal of Medicine*[1]

Si l'amélioration de la santé humaine était notre principal objectif, une partie des milliards qu'on investit présentement dans les médicaments coûteux pour réduire le cholestérol des bien-portants inquiets pourrait être bien plus efficacement dépensée dans des campagnes renforcées pour réduire le tabagisme, augmenter l'activité physique et améliorer l'alimentation.

Moynihan et Cassels dans *Selling Sickness*[3]

NOS MÉDICAMENTS NOUS TUENT

Nos médicaments nous tuent à un rythme horrifiant. C'est la preuve irréfutable que nous avons créé un système hors de contrôle. Les bonnes données sont disponibles[3,5] et j'ai estimé à partir d'études variées qu'environ 100 000 personnes meurent chaque année aux États-Unis en raison des médicaments qu'ils consomment même quand ils les prennent correctement. Puis 100 000 autres périssent à cause d'erreurs, comme des doses trop élevées ou bien parce qu'on prend un médicament en dépit des contre-indications. Une étude soigneusement réalisée en Norvège a trouvé que les médicaments sont directement responsables de 9 % des décès à l'hôpital et indirectement de 9 % d'autres décès en milieu hospitalier[6]. Puisque environ le tiers des décès surviennent à l'hôpital, ces pourcentages correspondent aussi à près des 200 000 Américains décédés chaque

année. La Commission européenne a estimé que les effets nocifs font périr environ 200000 citoyens de l'Union européenne chaque année (pour un coût de 79 milliards d'euros[7]) ce qui est moins que les deux autres estimés parce qu'il y a 60 % plus de personnes dans l'UE qu'aux États-Unis. En 2010, la maladie cardiaque a tué 600 000 Américains, le cancer 575 000 et la maladie respiratoire chronique basse arrive en troisième place avec 140000 décès. Ce qui signifie qu'aux États-Unis et en Europe:

Les médicaments sont la troisième cause principale de décès après la maladie cardiaque et le cancer.

Le vrai nombre des décès par médicaments est probablement plus grand. Dans les dossiers hospitaliers et les rapports des coroners, les décès liés aux médicaments sont désignés comme des décès de causes naturelles ou inconnues, car il peut se révéler impossible de les déceler. Par exemple, bien des médicaments provoquent des arythmies cardiaques qui sont une cause majeure de décès chez les gens traités avec des médicaments antipsychotiques. Dans les chapitres précédents, j'ai estimé les décès par médicaments en relation avec des médicaments particuliers, que je n'ai pas choisis d'une manière systématique mais les données soutiennent l'observation que les médicaments sont des tueurs majeurs:

- On estime que l'utilisation de médicaments médiocres pour l'hypertension a provoqué de l'insuffisance cardiaque chez 40000 patients aux États-Unis (chap. 9)
- Au sommet de leur utilisation, les médicaments antiarythmiques causaient probablement 50000 décès par an aux États-Unis (cap. 10)
- À compter de 2004, le rofecoxib avait probablement provoqué 120 000 décès dans le monde entier par thrombose (chap. 13)
- À compter de 2004, le celecoxib avait probablement causé environ 75 000 décès dans le monde entier par thrombose (chap. 14)
- Les AINS provoquent environ 20 000 décès chaque année aux États-Unis par complications d'ulcères (chap. 14)

- À compter de 2007, l'olanzapine avait probablement tué 200000 personnes dans le monde entier (chap. 18)

En plus de tous ces décès, chaque année, des millions sont victimes d'effets nocifs de médicaments, sérieux et invalidants[9]. Il est toujours difficile de séparer les causes de décès parce que plusieurs causes peuvent intervenir. Le tabac provoque plusieurs décès par maladie cardiaque et par cancer et quand on examine le tabac comme une cause séparée, il provoque environ 440 000 décès par an aux États-Unis[10]. C'est ainsi que grosso modo, le nombre des morts causées par les médicaments constitue la moitié du nombre des morts provoquées par le tabac.

Les raisons principales de ces décès sont la régulation beaucoup trop permissive pour les médicaments, la surmédicalisation, la polypharmacie, l'insuffisance de la connaissance des effets nocifs entraînés par les médicaments, et les milliers d'alertes qu'aucun médecin ne pourrait maîtriser. Les erreurs humaines abondent dans un système trop compliqué pour qu'un cerveau humain puisse s'y retrouver. Imaginons que les pilotes d'avion aient des milliers de petits boutons à leur disposition dans la cabine de pilotage et que, en outre, ces boutons interagissent de manière imprévisible quand on en active plusieurs en même temps, ce qui est analogue à la situation d'un patient sous plusieurs médicaments.

Ce dont nous avons besoin ce sont des changements radicaux. En premier lieu, il est impératif de démédicaliser nos sociétés pour le même motif que personne n'oserait prendre l'avion si les actions des pilotes avaient des effets imprévisibles. Nous pouvons tous faire notre part dans la démédicalisation en étant conservateurs au regard des médicaments. Quand on n'a pas absolument besoin d'un médicament, il ne faut pas le prendre. On a rarement besoin de médicaments. On se trouve rarement en situation où un médicament peut sauver la vie ou qu'il peut entraîner une différence majeure dans la vie. La plupart du temps, les médicaments n'ont aucun effet bénéfique sur nous (voir le chapitre 4). Une révision systématique a montré que l'interruption des médicaments contre l'hypertension et des psychotropes chez les personnes âgées se passait très bien, et dans le dernier groupe de médicaments, il en résultait une diminution des chutes et une amélioration des fonctions cognitives[11].

Vendre des médicaments aux bien-portants qui n en ont pas besoin est la méthode utilisée par l'industrie pour gonfler ses profits. C'est comme un cancer qui a grossi d'une manière incontrôlable dans la société depuis plusieurs années, cancer que nourrissent dans une grande mesure le crime organisé, la malhonnêteté scientifique, les mensonges outranciers et la corruption. Il faut mettre fin à cela[12].

Les rédacteurs en chef de périodiques savent d'où vient le mal. Selon Drummond Rennie, rédacteur en chef adjoint du *JAMA* : « Les compagnies pharmaceutiques, en raison de leur comportement arrogant et de leur mépris affiché pour le bien-être de la population, ont perdu notre confiance. La FDA, en se défaussant lâchement devant les moindres caprices de l'industrie pharmaceutique a dilapidé sa bonne réputation, ce faisant, elle a trahi notre confiance[13]. » Rennie a aussi signalé qu'aussitôt après avoir abandonné leurs fonctions de rédacteurs en chef du *New England Journal of Medicine* et du *BMJ*, Jerome Kassirer, Marcia Angell et Richard Smith ont tous déploré dans un livre l'influence consternante de l'argent des compagnies pharmaceutiques sur la moralité et les pratiques de leur profession[1,14,15].

En revanche, nos politiciens comprennent tellement peu qu'ils aggravent la situation quand ils interviennent. Maintenir la population en santé n'est pas une priorité pour le système américain qui carbure aux profits, lesquels croissent quand les gens sont malades[13]. La propagande est parvenue à convaincre près de la moitié de tous les Américains que les États-Unis ont le meilleur système de soins de santé au monde, bien que cette conviction départage les partis (68 % des Républicains et 32 % des Démocrates)[16]. Croire que ce qui est bon pour la grande industrie est aussi bon pour la population et que les forces du marché résoudront tous les problèmes est contredit par les faits. Les États-Unis ont les services de santé les moins efficaces du monde développé[17,18]. Les trois pays ayant les plus basses espérances de vie en bonne santé, la Hongrie, la Pologne et la Slovaquie, sont d'anciens pays communistes (voir l'illustration 21.1).

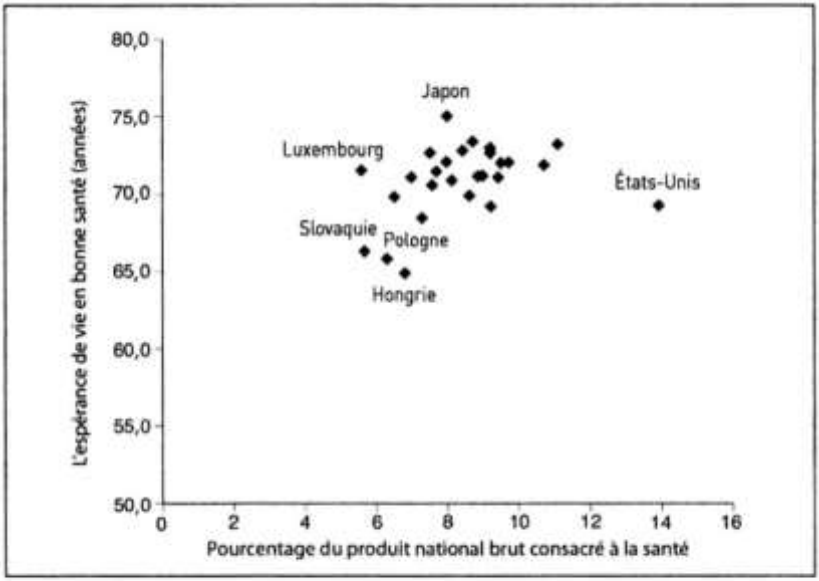


FIGURE 21.1 Espérance de vie en bonne santé par rapport aux sommes dépensées en services de santé par les pays développés (en % du produit national brut)

Les États-Unis ont une espérance de vie en santé relativement basse en dépit du fait que ce pays dispose de beaucoup plus de ressources que tout autre pays. Un rapport de 2008 du Commonwealth Fund montre que les États-Unis se classaient au dernier rang parmi 19 pays industrialisés selon une variété d'indices des services de santé[19]. Le rapport estime que si les États-Unis atteignaient les mêmes niveaux de performance que les autres pays industrialisés sur ces indices, on sauverait 100.000 vies par an et l'on épargnerait au moins 100 milliards de dollars chaque année. Une grande partie des problèmes était liée à la faiblesse de l'organisation des soins primaires en médecine. Une étude a comparé 3 075 comtés des États-Unis et trouvé que toute augmentation de 20 % des médecins de soins primaires réduisait de 6 % la mortalité totale[20]. Selon les indicateurs de santé des pays de l'OCDE la position relative des États-Unis se détériorait pendant la période où la proportion des spécialistes augmentait.

Aux États-Unis, le gaspillage est gigantesque. En relation avec la taille de leur population, les États-Unis dépensaient 2,7 fois plus en médicaments que les pays d'Europe en 2000 et pourtant –

peut-être est-ce là l'explication – le résultat était bien pire[21].

Les données de l'illustration 21.1 sont vieilles de 10 ans. Présentement les États-Unis affectent environ 18% de leur PNB aux services de santé[22], près du double de ce que font les autres pays industrialisés. Le désavantage des Américains dans le domaine de la santé ne résulte pas que des grandes inégalités de la répartition du revenu et de la dissémination de la pauvreté. On l'observe aussi chez ceux qui détiennent une assurance santé, chez ceux qui ont une éducation supérieure, chez ceux qui ont des revenus plus élevés et de saines habitudes. Mêmes pour les décès attribuables aux services de santé, les Américains ont une performance médiocre. Le déclin de la mortalité prévenable a été en moyenne de 16% dans une période cinq ans pour 19 pays industrialisés alors qu'il n'a été que de 4% pour les États-Unis[23]. Ce qui est également remarquable dans l'illustration 21.1 c'est l'absence d'association entre l'argent dépensé en santé et l'espérance de vie.

Le Royaume-Uni en est venu à ressembler de plus en plus aux États-Unis au fur et à mesure où il s'est engagé dans la privatisation de ses services de santé. L'espérance de vie en santé y est plus basse que dans la plupart des autres pays d'Europe et la prévalence de maladies chroniques et d'incapacité est située entre celles des États-Unis et du reste de l'Europe[24].

Pareils faits incitent à réflexion et disent clairement que le capitalisme et la privatisation ont un impact défavorable sur la santé publique et expliquent pourquoi la vaste majorité des médecins européens tendent à être de gauche en ce qui concerne les services de santé. Nous ne sommes pas à laise avec la notion du profit dans n'importe quel rôle des professions de soins, et cela vaut même pour ceux dont la tendance politique est plutôt de droite. Nous adorons nos services publics de santé que les politiciens des États-Unis appellent avec dédain, médecine socialisée.

DE QUEL MÉDICAMENT A-T-ON VRAIMENT BESOIN ET À QUEL PRIX ?

Nous gaspillons de très grosses sommes d'argent pour des médicaments dont les patients auraient mieux fait de se passer. L'hypertension offre un bel exemple de ce qu'on ne peut pas ne s'en

tenir qu'aux avantages de la prévention. Quand des chercheurs ont demandé comment les choses allaient pour 75 patients souffrant d'une hypertension bien contrôlée, les médecins ont dit qu'ils s'étaient tous améliorés alors que seulement 36 patients se sentaient mieux et parmi eux, un seul dont les parents l'ont confirmé. Le questionnaire rempli par les proches de ces patients a évalué que 22 patients s'étaient grandement détériorés : inquiétude persistante au sujet de leur maladie, déclins de l'énergie, de l'activité générale et de la vie sexuelle, et irritabilité. Le motif pour lequel tous les médecins étaient satisfaits était qu'aucun patient ne s'était plaint[25] !

Le dépistage de l'hypertension ne semble procurer aucun avantage[26] alors qu'il peut provoquer bien des conséquences indésirables. Une étude canadienne menée en 1984 auprès des salariés d'une aciérie a montré que ceux qu'on avait étiquetés comme hypertendus à la suite d'un dépistage avaient connu une augmentation de l'absentéisme et souffert d'un déclin de l'ajustement de leur vie conjugale et que pendant la cinquième année après le dépistage, ils gagnaient 1093 dollars de moins que leurs collègues qui gagnaient le même salaire, cinq ans auparavant[27]. Cet effet sur le revenu était aussi manifeste chez ceux qui ne prenaient pas leur médicament pour l'hypertension.

Il nous faut aussi tenir compte du fait que les artères deviennent plus rigides en vieillissant et que l'abaissement de la tension artérielle d'une personne âgée peut donner des vertiges et provoquer des chutes. Dans une étude où les personnes âgées exerçaient leur propre contrôle, le fait de commencer un traitement aux hypotenseurs augmentait le risque de fracture de la hanche de 43 %[28]. Le quart de ceux qui se fracturent une hanche meurent au cours de la même année[29], de pneumonie ou de thrombose découlant de l'immobilisation. Un professeur émérite de cardiologie a déclaré : « Ne transformons pas nos vieillards en patients et laissons-les être des bien-portants heureux (c'est-à-dire sans médicaments)[30].

Le traitement de l'hypertension grave peut sauver la vie et les effets secondaires indésirables des médicaments deviennent alors un problème mineur. Toutefois les effets nocifs des médicaments sont habituellement les mêmes pour les patients gravement malades que pour ceux qui ne le sont pas. L'équilibre effets nocifs/avantages peut donc passer de bénéfique à nuisible quand on s'emploie à

traiter des bien-portants qui n'ont qu'un facteur de risque. Il est très coûteux de traiter tous ces bien-portants pour leur donner l'assurance que leur risque d'un événement malheureux potentiel pourrait être réduit s'ils consommaient un médicament pour le reste de leur vie. Puisqu'il ne se trouve personne pour subventionner l'assurance de son domicile ou de son véhicule, on pourrait se demander s'il est raisonnable d'utiliser l'argent des contribuables pour une assurance médicament. Les économistes utilisent le concept de la volonté de payer. Quand il coûte 3 000 euros pour traiter préventivement une personne pendant cinq ans et que cela prévient un événement indésirable pour les 30 personnes traitées, que déciderait une personne si elle devait payer elle-même, son assurance médicament ? Est-ce que les 30 seraient ravies de payer 3 000 euros pour avoir une chance sur 30 de gagner la loterie tout en subissant les effets secondaires du médicament pendant cinq ans ? Je suis persuadé que certains préféreraient utiliser l'argent pour des vacances ou autre chose et je suis certain que ce serait mon choix.

Si on utilisait les médicaments d'une manière rationnelle, on aurait des populations en bien meilleure santé pour une fraction de la dépense actuellement engagée dans les médicaments. En 2012, les 50 plus grandes compagnies ont vendu pour 610 milliards de dollars de médicaments ordonnancés pour l'homme[31]. Je ne doute pas qu'on aurait pu faire l'économie de 95 % de cette somme, pour une économie annuelle de 580 milliards de dollars, puisque plusieurs de nos meilleurs produits vendeurs sont jusqu'à 20 fois plus chers que d'autres produits aussi efficaces et aussi parce que nous sommes surtraités. Imaginons ce qu'on pourrait faire avec 580 milliards de dollars. Il n'existe que 17 pays au monde qui ont un PNB aussi élevé que cela.

Je ne pense pas exagérer. D'autres ont estimé que plus de 200 milliards de dollars pourraient avoir été gaspillés chaque année en traitements inutiles aux Etats-Unis[32] et bien que ce gaspillage comprenne d'autres traitements que les seuls médicaments et l'administration médiocre, il est du même ordre de grandeur que mon estimation, ne provenant par contre que d'un seul pays.

LE MODÈLE À BUTS LUCRATIFS EST LE MAUVAIS MODÈLE

Bien que l'industrie pharmaceutique souffre déjà d'obésité corporative, elle promeut ses médicaments pour nous médicamenter encore plus. En 2002, un rapport de la Fédération européenne des compagnies pharmaceutiques identifiait 20 maladies et conditions pour lesquelles elle pensait que des bénéfices potentiellement réalisables ne l'avaient pas été[33]. Le rapport mettait en garde contre le sous-traitement pendant 98 pages, mais aucune des 184 citations ne se référait à des révisions systématiques bien qu'il en existât plusieurs pour chacune des conditions, ce qui aurait pu modérer le battage publicitaire. Pour chaque maladie, les études favorables étaient citées alors que les études négatives étaient ignorées. Pas une seule étude du surtraitement n'était citée.

Les fournisseurs de biens et systèmes ont aussi leur part du gâteau. Les dirigeants des soins de santé et des sociétés pharmaceutiques comptaient 4 des 10 fonctions administratives les plus lucratives aux États-Unis en 2010. Le mieux payé, John Hammergren, était le directeur en chef de McKesson Corp., distributeur de médicaments, avec une rémunération totale de 145 millions de dollars[34]. Si ce pauvre homme devait être congédié, il recevrait une indemnité de 469 millions de dollars, soit environ 10000 fois autant que le revenu médian des ménages aux États-Unis. Que dire devant un tel débordement ? Au moins peut-on y voir ce qu'il y a de distorsion dans la culture américaine de la cupidité sans limites et de la tricherie[35]. Le rapport moyen entre la rémunération d'un PDG et celle d'un salarié est environ de 13:1 en Allemagne et de 11:1 au Japon. Il était aussi de 11:1 aux États-Unis en 1970 mais il atteint maintenant un stupéfiant 531:1. Le système américain des bonis crée un incitatif minuscule pour l'innovation et une incitation colossale pour la fraude. Dans les grandes compagnies pharmaceutiques, la valeur des options sur actions non réalisées et détenues par les dirigeants excède souvent 50 millions de dollars, ce qui crée un incitatif pour augmenter la valeur des actions puis de « prendre l'argent et s'enfuir avec »[35].

Malheureusement, les Américains semblent refuser de résoudre leurs problèmes les plus fondamentaux. Cela étonna le reste du monde pendant la crise financière mondiale en 2008 après que

tous les freins contraignant les investissements très risqués eurent été relâchés par des politiciens étourdis conseillés par des économistes non moins étourdis qui croyaient que le marché résoudrait tous les problèmes et se régulariserait par lui-même. Je suis persuadé que l'on connaîtra bientôt encore pire récession mondiale qu'en 2008 et ce sera encore grâce aux États-Unis. Cela est quand même bizarre puisque tant d'Américains sont de fervents chrétiens. La Bible met en garde contre la cupidité sans limites à tellement d'endroits qu'il est impossible de rater ce message.

Voici un exemple des conséquences des incitatifs pervers que nous avons[36]. *Aventis* a mis au point un médicament contre le cancer, leflornithine, mais il n'agissait pas sur le cancer alors qu'il était très efficace contre la maladie du sommeil. Vu que les patients souffrant de la maladie du sommeil sont généralement pauvres, *Aventis* a mis fin à la fabrication du médicament. Un peu plus tard, ont découvrit que leflornithine est un épilatoire efficace. On relança la production du médicament qui devint accessible aux Africains souffrant du mal du sommeil, à très bas prix sinon gratuitement, le seul motif étant que bien des femmes du monde occidental souhaitent éliminer tout poil de leur visage.

Le contrôle de la pratique médicale par l'économie de marché ne sert pas bien les besoins des patients et reste incompatible avec une profession fondée sur l'éthique[37]. Les impératifs d'affaires pour faire des profits ne produisent pas d'avantages sociaux comme le prétendent les dévots du marché. Au États-Unis, la recherche montre constamment des coûts plus élevés, une qualité inférieure des services de santé, des taux plus élevés de complications et de décès dans les établissements à buts lucratifs que dans les établissements publics. Même la fraude dans la facturation est beaucoup plus courante dans les hôpitaux à buts lucratifs que dans les hôpitaux bénévoles[37]. Nos universités sont, elles aussi, montées dans le train avec les partenariats université-industrie et leur obsession pour les brevets. Cela est préjudiciable à la science d'intérêt communautaire, par exemple, les études des risques au travail, et plusieurs autres types de moyens prévention de la maladie sans recourir à des médicaments nont aucun intérêt commercial[38].

Il est fondamentalement immoral de breveter les médicaments. On peut éviter d'acheter une marchandise brevetée quand on estime

qu elle est trop chère et l'on n'en souffrira pas. Par contre, on peut mourir quand on ne peut pas acheter un médicament breveté. La bonne chose à faire concernant les médicaments est de renoncer au système actuel et de le remplacer par des entreprises sans but lucratif qui verront à inventer, à mettre au point et à mettre sur le marché les nouveaux médicaments. Plusieurs pays capitalistes ont créé des sociétés pharmaceutiques d'État[39,40] et il a été suggéré en 1976 au Royaume-Uni que le gouvernement nationalise certains secteurs de l'industrie pharmaceutique[41]. Cela ne s'est pas réalisé, mais en 2007, le Conseil de la recherche médicale a annoncé qu'il se préparait à le faire pour accélérer le progrès des percées contre les maladies rares[42].

Aussi longtemps qu'on continue à endurer le modèle à buts lucratifs, on pourrait introduire un système de prix dans lequel les compagnies pharmaceutiques, au lieu de disposer d'un brevet monopolistique, recevraient une récompense financière quand elles obtiennent une autorisation de mise en marché, récompense dont l'importance serait liée au degré avec lequel l'invention constitue une percée, Après cela, le médicament serait disponible sous licence à de multiples firmes pharmaceutiques pour fabrication et vente au prix des génériques, ce qui assurerait l'accessibilité aux pauvres et aux pays pauvres. La stratégie globale de l'OMS et son plan d'action pour la santé publique, l'innovation et la propriété intellectuelle (GSPoA) de mai 2008 et les conclusions du Conseil de l'UE sur la santé mondiale de mai 2010 faisaient tous appel à l'innovation tant pour l'approfondissement de modèles d'innovation qui détacheraient le coût de la recherche et de la mise au point du prix des médicaments que pour encourager une recherche orientée tant par les besoins que par l'accès plus abordable aux technologies médicales essentielles[43]. Pareil détachement corrigerait trois faiblesses du modèle actuel de l'innovation en médecine : les prix prohibitifs ; l'indisponibilité et l'inadaptation. Il réduirait aussi fortement les incitatifs pour mettre au point des produits d'imitation, et leur marketing axé sur la promotion de l'utilisation irrationnelle de médicaments qui ne sont pas meilleurs que d'autres médicaments déjà bien établis et peu coûteux.

LES ÉTUDES CLINIQUES

On ne peut pas se fier aux études de l'industrie pour un motif bien simple. On ne fait pas confiance à une personne qui a menti à répétition même quand cette personne dit parfois la vérité. L'industrie a détruit notre confiance et elle a un énorme conflit d'intérêts. De plus, les compagnies pharmaceutiques choisissent des chercheurs qui ont de vieilles relations avec l'industrie pharmaceutique et qui ne posent pas de questions embarrassantes. Permettre à l'industrie de réaliser les études sur ses propres médicaments, c'est comme m'autoriser à être mon propre juge dans un procès. Imaginons que je sois accusé d'un crime et que je me pointe en cour avec des boîtes contenant 250 000 pages de preuves de mon innocence, pages que j'aurais produites moi-même (ce qui correspond à la taille de la documentation clinique pour un nouveau médicament) et que je dise au juge que c'est là la seule documentation qui soit disponible et dont il a besoin pour arrêter son jugement. Je me ferais chasser du tribunal.

Il est très étrange qu'on ait accepté un système dans lequel l'industrie est à la fois juge et partie, alors qu'une des règles les plus fermes des lois de l'administration publique stipule que personne ne doit jamais être mis dans la situation de s'évaluer elle-même. Le fait que les agences du médicament vont examiner la documentation soumise ne peut pas compenser pour cette transgression parce que la documentation a souvent été délibérément tripotée d'une manière qui rend les manipulations indécelables. L'industrie ne devrait plus être autorisée à faire des études cliniques, mais elle pourrait fournir les fonds pour des études dirigées par l'Université. Cela serait grandement moins coûteux pour l'industrie. La Société européenne de cardiologie a estimé que les centres universitaires pouvaient effectuer des études de médicaments pour environ le dixième ou le vingtième du coût des études de l'industrie dans lesquelles on trouve de nombreux intermédiaires à buts lucratifs qui prélèvent de grosses surcharges[44]. Dans la même veine, le National Cancer Institute a estimé qu'il pouvait faire des études pour un peu plus que le coût usuel des médicaments[40]. La dernière étude que j'ai dirigée était une étude multicentre de 112 patients souffrant d'arthrite rhumatoïde et qui étaient traités avec des produits modifiant la maladie ou un placebo pendant 6 mois[45]. Le budget de toute l'étude

était moindre que mon salaire mensuel. Nous avons acheté les médicaments et ce sont les compagnies qui nous ont fourni le placebo. Cela montre que les études peuvent être faites pour presque rien, quand les médecins souhaitent les faire.

Les prémisses de notre système sont présentement erronées. Le capitalisme fonctionne sur le principe que le risque privé donne ou bien une perte privée ou bien la richesse privée. Mais l'idée qu'un risque public Qes patients participant aux études) puisse être transformé en richesse privée est une perversion de l'éthique capitaliste et une exploitation des patients[38]. Nous avons besoin d'un changement majeur de culture en vertu duquel on considérera que les études cliniques sont des entreprises sociales, réalisées pour le bien public et exécutées par des institutions universitaires indépendantes[1,46]. Les universitaires peuvent aussi avoir des préjugés, ou être corrompus par l'industrie, mais ces problèmes peuvent être résolus en assurant un aveuglement efficace pendant l'analyse des données et la rédaction des manuscrits. C'est de cette manière que j'effectuais mes études cliniques[47]. J'analysais les données masquées par un code et je préparais deux manuscrits différents. On n'ouvrait le code qu'une fois que mes coauteurs avaient approuvé les deux manuscrits.

Pendant qu'on attend un changement majeur du système qui pourrait ne jamais survenir, on peut toujours faire ses propres études indépendantes des nouveaux médicaments avant de décider de les adopter ou de les rembourser. Aux Pays-Bas, une législation de 1979 a autorisé le ministre à n'autoriser certaines technologies qu'à certains hôpitaux pendant qu'on les évaluait par des révisions systématiques de la documentation[48]. Un fonds d'environ 16 millions d'euros par an a été constitué en 1986 ayant pour effet d'offrir les nouvelles technologies non encore évaluées, y compris les médicaments, uniquement quand « elles sont proposées dans le cadre d'études correctement mises au point pour en évaluer les effets », c'est-à-dire une étude randomisée.

Les fonds pour des études indépendantes pourraient être fournis par les taxes. L'industrie pharmaceutique engrange des profits colossaux à partir de recherches financées par le public et le remboursement des médicaments et, en conséquence, il serait raisonnable que l'industrie soit taxée d'une manière qui permette aux

universitaires de réaliser les études dont on a besoin dans lesquelles on comparera un nouveau médicament avec le meilleur traitement disponible avant de décider quoi que ce soit. Si l'on taxait les ordonnances d'aussi peu que 2 %, il se créerait un grand fonds pour pareille recherche. L'agence italienne du médicament requiert des compagnies pharmaceutiques quelles contribuent à hauteur de 5 % de leurs dépenses publicitaires moins les salaires, ce qui a créé un gros fonds utilisé en partie pour la recherche clinique indépendante[49,50]. Il existe des initiatives de même nature en Espagne[50]. Les fonds pourraient aussi être fournis par le gouvernement ou les budgets d'hôpitaux compte tenu du fait que les études indépendantes pourraient facilement devenir une source de revenus plutôt qu'une dépense. Quand on dirigera des études dans lesquelles seule la moitié des patients recevront un nouveau médicament coûteux nous épargnerons la moitié des coûts des médicaments et une fois qu'on aura terminé, on trouvera plus souvent qu autrement que le nouveau médicament n'a rien à offrir.

L'exigence d'études indépendantes avant de prendre des décisions aurait un impact énorme non seulement sur le trésor public mais aussi sur la santé publique. Il ne serait plus profitable de mettre au point des nombres infinis de médicaments d'imitation et l'industrie serait contrainte de faire de la recherche d'innovations au lieu de dilapider son argent en marketing. La réactivation de la clause « besoin médical » de la Norvège réduirait aussi les médicaments d'imitation. La Norvège ne disposait que de sept AINS alors que les Pays Bas en avaient vingt-deux, mais sa clause « besoin médical » avait été retirée en 1996 quand elle eut à harmoniser ses procédures d'approbation des médicaments avec celles de l'UE[51]. Comme il y a peu de concurrence sur les prix de toute façon, cela ne signifierait pas grand-chose pour nos dépenses en médicaments qu'il y ait sept ou vingt-deux médicaments différents du même type, mais cela pourrait signifier beaucoup pour l'innovation.

Les évaluations indépendantes voudraient aussi dire qu'on peut comparer les nouveaux médicaments aux vieux, moins coûteux dans un contexte où l'ancien médicament n'est pas donné à trop fortes doses (de sorte que le manufacturier pourrait prétendre que son médicament est mieux toléré) ou à trop faibles doses (pour que le manufacturier puisse prétendre à tort que son médicament est

plus efficace). Il y a trop peu de comparaisons avec des interventions non pharmacologiques. Quand une étude montra qu'un programme d'exercices physiques et une perte de poids prévenaient mieux le diabète de type 2 que le metformine (56 % et 31 % d'effets, respectivement)[52] la seule chose dont parla le *Wall Street Journal* fut l'effet du médicament !

On a aussi besoin d'un meilleur et plus honnête signalement des effets ce qu'on n'obtiendra jamais des études de l'industrie. Bien que la première chose que l'on connaisse de n'importe quel médicament c'est qu'il peut faire du tort, une enquête portant sur 192 rapports d'études comptant au moins 100 patients a montré que l'espace consacré aux effets nocifs comptait pour 0,3 page, ce qui était du même ordre de grandeur que l'espace consacré aux noms des contributeurs et à leurs affiliations[53].

Finalement, le raisonnement sous-jacent à la proposition d'une étude clinique doit s'appuyer sur une révision rigoureuse et récente de toutes les études antérieures menées sur des médicaments semblables avec une méta-analyse si cela est possible[54]. Cela nous apprendra souvent que ce qui paraissait être des résultats contradictoires des études antérieures n'est pas contradictoire du tout. Quand on ne fait pas cela, plusieurs études en infraction avec l'éthique sont approuvées parce que le type de médicament aurait déjà prouvé, ou aurait pu avoir démontré qu'il est capable de sauver la vie ou est nuisible. Une exigence de cette nature a été introduite au Danemark, en 1997[55], mais pour des raisons que je ne connais pas, elle a été subrepticement retirée quand on a révisé la loi encadrant les études. Les comités d'éthique de la recherche ont malheureusement négligé de porter attention à ce qui compte le plus pour les patients. Ils n'ont rien fait pour assurer que les études qu'ils approuvent sont conformes à l'éthique ; que les formulaires de consentement éclairé décrivent précisément l'état des connaissances et ce qui reste incertain; et que les résultats de toutes les études soient rendus publics, en dépit du fait que ces points leur aient été signalés dans un article bien argumenté du *BMJ* en 1996[54].

Il faudra beaucoup de temps pour se débarrasser des études de l'industrie. En attendant, on pourrait décider de laisser aux autorités de régulation le choix des cliniciens qui seront autorisés à tester les médicaments au lieu de laisser l'industrie choisir les médecins les

plus complaisants[41] qui sont aussi ceux qui sont les plus faciles à corrompre et les plus susceptibles de taire les manipulations de la preuve par l'industrie. Les patients devraient tout savoir sur l'argent impliqué dans l'étude et les conflits d'intérêts des chercheurs. Quand les médecins sont mal à l'aise avec cela, c'est qu'ils ont quelque chose à cacher, ce qui accentue la pertinence de la transparence. Les protocoles et les contrats avec les compagnies pharmaceutiques devraient être accessibles au public de sorte qu'on puisse voir si l'on peut faire confiance à nos institutions. Il est navrant que nombreux sont ceux qui acceptent toujours de signer des clauses de confidentialité[56] et que lorsque des auteurs déclarent solennellement dans les périodiques qu'ils ont eu accès à toutes les données, cela soit rarement vrai[57,58].

On devrait imposer aux compagnies pharmaceutiques l'obligation légale de fournir des placébos aux chercheurs indépendants au prix coûtant comme condition pour introduire un nouveau produit sur le marché. Il devrait aussi être obligatoire pour les compagnies de fournir la substance active d'un médicament, par exemple sous forme de poudre, pour la recherche indépendante. Si les compagnies pharmaceutiques souhaitent faire partie de la société, elles doivent être disposées à améliorer la santé publique en laissant les autres chercheurs étudier leurs produits.

Les études atteignent leur pleine utilité quand elles sont assemblées dans des révisions systématiques et de telles révisions devraient toujours apprendre aux lecteurs combien d'études, de résultats et d'effets pourraient manquer et aussi à quelle hauteur les études révisées ont été commanditées par le manufacturier. Voici un bel exemple d'une revue Cochrane de l'hypertension dont le résumé rédigé en langage courant destiné aux patients dit:

> La plupart des études de cette révision ont été financées par des compagnies qui fabriquent des inhibiteurs ACE et les effets indésirables graves n'ont pas été signalés par les auteurs de plusieurs de ces études. Cela pourrait signifier que les compagnies pharmaceutiques retiennent les résultats défavorables concernant leurs médicaments. La prescription des inhibiteurs ACE les moins coûteux à doses plus faibles suscitera des économies et réduira possiblement les évènements

indésirables liés à la dose[S9].

Finalement, les études de familiarisation devraient être interdites comme elles le sont maintenant dans l'UE. La directive sur la pharmacovigilance (études de la sécurité post-approbation) a été amendée en 2010 pour se lire comme suit : « On ne doit pas réaliser des études quand l'acte de faire la recherche fait la promotion d'un produit médicinal[60]. »

LES AGENCES DE RÉGULATION DES MÉDICAMENTS

Les agences de régulation des médicaments portent la responsabilité majeure des nombreux décès provoqués par les médicaments. Elles approuvent plusieurs médicaments dangereux et recourent à des pseudo-correcteurs en publiant des nombres énormes d'alertes, d'avertissements et de précautions alors qu'elles savent parfaitement qu'il n'y a rien de tout cela qui fonctionne.

> *On n'accepterait jamais de prendre l'avion si des avions s'écrasaient plusieurs fois par jour durant l'année pour le motif que leur construction les rend trop difficiles à piloter.*

Nous avons besoin d'une révolution en réglementation du médicament. Les agences du médicament doivent se fonder sur les preuves et il faut reconnaître que le système actuel ne fonctionne pas et ne peut pas fonctionner. Elles devraient refuser beaucoup plus de médicaments et exiger des données sur leur sécurité qui soient suffisantes.

Les résultats de substitution ne devraient jamais être acceptés

Dans le présent ouvrage et ailleurs j'ai donné plusieurs exemples[61] de la manière avec laquelle les résultats de substitution peuvent induire en erreur. Les patients peuvent être rendus malades ou mourir pendant que leurs résultats de substitution s'améliorent. Les médicaments anticancer sont dans ce type de marasme. Les exigences d'approbation pour les médicaments anticancer sont presque inexistantes. Ces médicaments sont souvent autorisés en se fondant sur des études comportant un seul groupe de patients, des études qui ne peuvent révéler si le médicament augmente ou réduit la mortalité.

Pour 27 indications en Europe dont 14 étaient de nouvelles demandes d'approbation et 13 des extensions d'approbations existantes, la documentation clinique consistait entièrement en petites études comportant un seul groupe dans huit cas[62]. Le nombre total des patients était petit, valeur médiane de 238 et, dans la moitié des cas, on ne disposait que de résultats de substitution comme réponse complète ou partielle de la tumeur alors quelle reste très sujette à une évaluation faussée, particulièrement dans les études comportant un seul groupe. Cela est très inquiétant parce que la plupart des médicaments du cancer peuvent provoquer tant la fonte des tumeurs que l'augmentation de la mortalité, par exemple quand on les administre à trop fortes doses. Les études de médicaments qui donnaient des résultats sur la survie n'avaient trouvé qu'une différence médiane d'un seul mois[62]. Une autre étude sur 12 nouveaux médicaments du cancer approuvés en Europe entre 1995 et 2000 a montré qu'aucun médicament n'offrait de progrès significatif et pourtant il s'en trouvait un qui coûtait 350 fois plus cher que son concurrent[63].

C'est encore pire à la FDA qui autorise la plupart des médicaments du cancer (68%) en se fondant sur des résultats autres que la survie. En outre, 35 % des médicaments ont été approuvés sans qu'il y ait eu une seule étude randomisée[62].

Sur la foi des informations publiées, j'ai calculé que 33 années d'études randomisées faites sur des tumeurs solides par le Conseil de la recherche médicale du Royaume-Uni n'ont donné lieu à aucun progrès contre le cancer, en moyenne[64]. Il s'agissait d'un gros ensemble d'informations, comprenant 32 études comparant un traitement avec un autre et comptant 6 500 décès ; la mortalité avec le nouveau traitement était la même qu'avec le traitement de comparaison. D'autres enquêtes sur le cancer ont confirmé ceci, par exemple pour 57 études sur la radiothérapie, le risque relatif était de 1,01[65], et pour 126 études du cancer infantile, le rapport de cotes était de 0,96[e6].

Un progrès nul contre le cancer, en moyenne, signifie qu'il est très difficile de trouver de nouveaux traitements qui soient meilleurs que ceux dont on dispose déjà. Rarement un nouveau traitement est-il meilleur et rarement peut-il être pire. Tant que nos agences des médicaments n'exigeront pas des informations sur la mortalité des

études randomisées, elles continueront à approuver l'introduction sur le marché de médicaments nuisibles sans que personne ne s'en aperçoive.

Des populations de patients, des comparateurs et des résultats pertinents

Les patients de plus de 65 ans sont exclus d'une manière routinière des études commanditées par l'industrie[67,69], par exemple, dans les études des AINS, il n'y avait que 2 % des patients âgés de 65 ans et plus alors que ce sont là les patients les plus susceptibles de prendre ces médicaments et d'en être affectés défavorablement. De plus, l'exclusion de ce groupe d'âge rend aussi difficile de détecter les effets nocifs causés par les effets combinés de la prise de plusieurs médicaments (polypharmacie). L'EMA a récemment annoncé qu elle exigerait dorénavant que la répartition par âge des patients soit représentative dans les études présentées à l'appui de requêtes d'autorisation de mise en marché[70].

C'est une bonne idée, mais elle ne suffit pas, vu que les firmes de médicament peuvent toujours écrire dans leurs protocoles qu'une condition pour participer est que les patients ne prennent aucun autre médicament que ceux de l'étude et qu'ils ne souffrent pas de plus d'une maladie. Il faut s'assurer que les médicaments sont évalués dans des contextes réalistes, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui. Une enquête a montré que des problèmes médicaux courants constituaient un motif d'exclusion dans 81 % des études et que les patients recevant des médicaments communément prescrits étaient exclus dans 54 % des études[69]. Pareilles exclusions sont significativement plus communes dans les études commanditées par l'industrie.

En vertu de la déclaration d'Helsinki, un nouveau médicament doit être évalué par comparaison avec la meilleure intervention établie du moment et le recours au placebo ne devrait être employé que lorsqu'il n'existe pas pareille intervention, ou que quand il existe des motifs impératifs d'ordre scientifique ou méthodologique pour utiliser un placebo (par exemple quand les traitements courants ont un effet douteux)[71]. Par conséquent, je crois que les agences du médicament devraient exiger des comparaisons face à face avec les médicaments d'utilisation courante et que, quand un placebo est

nécessaire, elles exigent que certaines des études aient un placebo actif pour réduire le risque d'approuver des médicaments inutiles (voir le chapitre 4)[72].

La sécurité

La pratique actuelle, en vertu de laquelle les médicaments sont autorisés sur la base de l'expérience de 500 à 3 000 patients[73] dans des études de courte durée, même quand les médicaments devront êtres consommés pendant des décennies, met la table pour des désastres médicamenteux majeurs, lesquels sont extrêmement coûteux en raison des frais juridiques et des arrangements à l'amiable. Ces coûts sont éventuellement ajoutés au prix d'autres médicaments[74].

Sauf les jumeaux identiques, les gens sont différents en termes de leur génétique, par exemple sur le plan de la vitesse avec laquelle ils métabolisent un médicament ou celui de leur susceptibilité à ses effets. Il est en conséquence prévisible que pour la plupart des médicaments, certains réagiront très mal. Ces réactions ne peuvent être détectées d'une manière fiable que si plusieurs patients sont étudiés dans des études cliniques randomisées. Par exemple, quand un médicament entraîne une insuffisance hépatique fatale chez un patient par 2 000, même une étude comptant 20000 patients peut ne pas la détecter (puisqu'on s'attendrait à observer cinq insuffisances hépatiques parmi les 10 000 randomisés au nouveau médicament et l'on pourrait n'en avoir perçu aucune). Quand ce médicament est un analgésique qui sera utilisé par disons 50 millions de personnes, 25 000 mourront d'une insuffisance hépatique alors qu'ils n'avaient pas besoin de ce médicament puisqu'il existe déjà tant de médicaments contre la douleur.

Évidemment, cela n'arrivera pas en pratique. Le médicament serait retiré du marché longtemps avant d'atteindre les 25 000 insuffisances hépatiques mais si c'était une augmentation des crises cardiaques, on pourrait ne jamais s'en apercevoir puisque, de toute façon, de très nombreuses personnes auront une attaque cardiaque.

Les agences du médicament devraient exiger de plus grands nombres de patients traités avant de prendre une décision et elles devraient aussi exiger que les études s'étendent sur plusieurs années, quand le médicament doit être consommé pendant des années

parce que les effets nocifs peuvent requérir du temps pour survenir. Par exemple si le médicament provoque le cancer. L'excuse habituelle selon laquelle il est trop long d'introduire sur le marché des médicaments de valeur quand on resserre les exigences, ne tient pas la route. Des années séparent l'apparition d'un médicament extraordinaire et le fait que les médicaments sont devenus la troisième cause de mortalité sont plus que révélateurs de l'état du système actuel.

Quand des études de pharmacovigilance sont requises en raison d'inquiétudes pour la sécurité, il est essentiel que ces études soient confiées à des chercheurs indépendants et menées par eux et qu elles fassent partie des exigences de l'approbation. Les compagnies ont toutes les raisons du monde de s'aveugler en réalisant des études médiocres, en négligeant d'en faire rapport ou même en négligeant de les mener.

Toutes les données cliniques doivent être accessibles au public

C'est une idée terriblement erronée qu'une compagnie puisse être propriétaire des données des études cliniques. Selon l'ombudsman de l'Europe, les données et les résultats appartiennent à la société pour des motifs évidents. Les patients ne se portent pas volontaires pour des études ni n'encourent un risque personnel pour le bénéfice des actionnaires d'une compagnie particulière. Ils le font pour contribuer à la connaissance et pour aider les traitements des patients de l'avenir. Quand on accepte que les compagnies puissent s'approprier les données d'une étude, on accepte aussi qu'il soit légitime d'exploiter les patients par intérêt commercial. Cela ne l'est manifestement pas et contrevient à la Déclaration d'Helsinki[71]. On devrait donc contraindre les compagnies à rendre accessibles toutes leurs données d'études cliniques, y compris les données brutes et rendues anonymes des programmes statistiques, ce qu'entend faire l'EMA pour les nouveaux médicaments (voir le chapitre 11).

On devrait aussi mettre notre pouvoir à contribution, par exemple en décidant de ne pas recommander les médicaments ou ne les achetant pas tant que toutes les données ne sont pas accessibles. La loi du Royaume-Uni rend possible de recourir aux tribunaux sans préavis et de retarder l'approbation des médicaments, ou même

de retirer du marché un médicament autorisé quand une compagnie refuse de fournir toutes les données. La confiscation des brevets d'une compagnie est une autre pénalité à l'étude. Quand une compagnie abuse d'un brevet en promouvant un médicament pour une indication pour laquelle il n'est pas autorisé ni même évalué, pourquoi pourrait-elle continuer à bénéficier de l'exclusivité[75] ?

Les agences d'évaluation des technologies devraient suivre l'exemple de l'agence allemande IQWIG et refuser d'évaluer un médicament à moins d'avoir accès à toutes les données produites par toutes les études sans aucune restriction concernant la confidentialité, de sorte que le public puisse aussi examiner les données.

Tel qu'il a été suggéré par l'Agence danoise du médicament[76], il devrait y avoir accès complet du public à tous les documents des agences du médicament y compris les données des études de toxicologie[49]. Les compagnies pharmaceutiques devraient être contraintes de présenter toute la documentation en formats faciles à rechercher, par exemple, sous forme de dossiers *pdf* numérisés. Les agences devraient vérifier que les dossiers sont complets et comprennent tous les dossiers mentionnés dans les index; de plus, ces dossiers devraient être accessibles au public. Une législation américaine de 2007 assurait que toutes les banques de données du site clinicaltrials.gov seraient agrandies pour inclure toutes les études de phase 2 et subséquentes et que l'information en résultant serait ajoutée une fois le produit approuvé pour mise en marché[77]. Toutefois, la restriction de cette exigence aux médicaments mis en marché doit être levée, étant donné que les effets nocifs inconnus d'un médicament pourraient entraîner de l'expérimentation inutile et des effets nocifs de même nature provenant de médicaments semblables à l'avenir. Le fait que six volontaires bien portants du Royaume-Uni ont manqué mourir au cours d'une étude de phase 1 est un cas qu'il ne faut pas oublier[78]. On ne doit pas accepter de recevoir des agences du médicament, des documents qui sont tellement censurés qu'ils ressemblent plus à des documents stratégiques militaires qu'à des études de médicaments[79] dans lesquels tous les effets nocifs du médicament ont été effacés. Nous en avons fait l'expérience dans des rapports d'étude d'un médicament pour maigrir diffusés par l'Agence danoise du médicament de même que des rapports sur les ISRS de l'agence hollandaise. Un autre pro-

blème est que la rédaction est arbitraire. Sidney Wolfe, le directeur du Public Citizen's Health Research Group a déclaré : « Je n'ai jamais été capable d'obtenir quelque protocole relatif à ce qu'on exige du personnel de la FDA qu'il censure, mais en général on censure beaucoup plus qu'on ne le devrait[79]. » Il ajouta : « Bien sûr, c'est un cercle vicieux parce que quand on ne sait pas ce qui a été censuré on ne peut pas soutenir que cela n'aurait pas dû être censuré. » Alastair Wood, le chef du comité consultatif de la FDA sur la sécurité des inhibiteurs COX-2, insistait pour dire que jamais il n'y a de raison de censurer des données d'études cliniques. C'est absurde ; en ne connaissant pas quelle information est retenue ni les règles encadrant la révision, l'interprétation de ce qui constitue un secret commercial semble être elle-même un secret commercial.

On a aussi besoin de lois exigeant des compagnies quelles fassent état de toute la connaissance disponible au sujet de leurs médicaments et des données de recherche[80] et qui ne font pas qu'autoriser mais exigent des agences du médicament qu'elles publient ce qu'elles savent. Présentement, les compagnies peuvent ne rien révéler même quand elles savent que leurs médicaments sont nuisibles.

Les conflits d'intérêts

Les agences du médicament devraient être financées publiquement, car les frais aux usagers créent une compétition entre les agences pour devenir celle qui sera la plus rapide et donc aussi la moins critique. Par exemple, c'était un objectif de la convention entre l'Agence danoise du médicament et le ministère de la Santé d'être plus attirants pour l'industrie que les autres agences[81]. Drummond Rennie croit que les frais aux usagers sont profondément corrupteurs et « qu'il est ridicule d'imaginer que la FDA puisse vraiment travailler pour l'intérêt public quand elle continue à être payée pour ne pas le faire[13] ».

Les secteurs des agences du médicament qui ont le mandat de relever les effets nocifs des médicaments devraient être séparés des divisions qui approuvent les médicaments et disposer de leur propre autorité, les autorisant à retirer des médicaments du marché. Selon les lois de l'administration publique, une personne ou un organisme ne doivent jamais se trouver dans la position où ils s'évaluent

eux-mêmes. Pour ce seul motif, il est manifeste que les deux fonctions doivent être séparées. Alastair Wood, dont la nomination comme nouveau commissaire de la FDA a été retirée à la dernière minute parce qu'il accordait trop d'importance à la sécurité des médicaments (voir le chapitre 10) a fait remarquer : « Lorsqu'un avion s'écrase on ne donne pas l'enquête à [la compagnie aérienne] ni aux contrôleurs de la circulation aérienne. On demande à quelqu'un d'autre de la faire[82]. » L'Agence danoise du médicament a bien compris cela et a séparé les deux fonctions mais la FDA ne le fait pas.

Comme nos médicaments nous tuent, les agences du médicament devraient être évaluées selon la manière avec laquelle elles résolvent les problèmes de sécurité. Présentement, l'accent est mis sur la vitesse à laquelle on approuve les médicaments[1,84] avec des rémunérations fondées sur la performance, par exemple pour les hauts dirigeants de l'Agence danoise du médicament[81].Cet incitatif n'est pas que pervers, il est mortel.

L'étiquetage des médicaments

Si les clients des agences du médicament étaient le public et non l'industrie, l'étiquette des médicaments serait bien différente et ressemblerait à ceci (inspirée par l'épidémiologiste des médicaments Jerry Avorn)[67]:

> Ce nouveau médicament n'a pas fait la preuve qu'il est meilleur que les médicaments présentement disponibles et nous en savons beaucoup moins sur ses effets toxiques, y compris ses effets mortels, que nous en savons pour les vieux médicaments. Il n'y a pas de preuve que son prix plus élevé s'accompagne de quelque avantage thérapeutique. Il est en général moins dangereux de prendre un médicament plus ancien compte tenu de ce que nombreux sont les nouveaux médicaments qu'on doit plus tard retirer du marché pour des motifs de sécurité.

Les patients devraient être informés de l'action du médicament avec des nombres qu'ils peuvent comprendre tant pour les avantages que pour les effets nocifs. Des chercheurs de Dartmouth ont montré que quand on expose les faits aux patients, ils sont bien

meilleurs pour choisir le meilleur médicament et pour en connaître l'effet[85]. Si les gens savaient que l'effet d'un somnifère est de les faire dormir 15 minutes plus vite[86], et peut les rendre étourdis et somnolents le lendemain, ils pourraient être moins intéressés à en consommer et s'ils savaient aussi que l'effet disparaît en deux semaines quand ils en consomment tous les soirs, il y aurait peu de consommateurs de longue durée. Les chercheurs de Dartmouth ont convaincu le Comité conseil en communication des risques de la FDA de faire adopter leurs recommandations par l'agence. Toutefois, après y avoir songé pendant près d'une année, le ministère de la Santé et des « services sociaux » annonça qu'il avait besoin de trois autres années pour parvenir à une décision[87]. Évidemment ! Une initiative qui aide indéniablement les patients à choisir d'une manière plus rationnelle entre les médicaments, ou même à renoncer à en consommer, est pratiquement une attaque contre l'État, puisque cela pourrait entraîner une perte de revenus pour l'industrie pharmaceutique.

LES FORMULAIRES DE MÉDICAMENTS ET LES COMITÉS DE CONSIGNES DE PRATIQUE

Les médecins ayant des liens financiers avec les compagnies pharmaceutiques ne devraient pas faire partie des comités de formulaire ou de consignes de pratique que ce soit dans les agences du médicament, dans les hôpitaux, dans les sociétés de spécialistes ou ailleurs[88,89]. Un argument récurrent avancé par les médecins en conflit d'intérêts et par ceux qui les emploient est qu'il faut s'attendre à ce que les meilleures personnes formulent les meilleures décisions et consignes et qu'il faut s'attendre à ce que les meilleures collaborent avec l'industrie à leur avantage réciproque. Cet argument manifestement incorrect fait sourire. Comme on l'a expliqué au chapitre 9, les gens à la solde de l'industrie ont tendance à être irrationnels dans leurs perspectives sur les médicaments et tendent à préférer les médicaments dispendieux qui ne sont pas mieux que d'autres produits moins coûteux. Ce qui est encore pire, quand on s'aperçoit que des médicaments très utilisés sont nuisibles, ces experts sont toujours les derniers à mettre en garde contre leur emploi. Ils trouvent toutes sortes d'excuses pour ne pas accepter les nouvelles preuves, peu importe leur solidité.

Cela s'est illustré très clairement quand on a montré que les hormones données aux femmes au moment de la ménopause sont nuisibles[90,91]. Des documents révélés en cour montre que Wyeth a entretenu un programme d'articles de révision rédigés par des rédacteurs anonymes qui colportaient que les hormones sont bonnes pour toutes sortes de choses et qui paraissaient dans les périodiques à fort impact tels que les *Archives of Internal Medicine* sous la plume d'auteurs experts qui n'avaient que peu sinon rien fait pour être présentés comme auteurs[92,93]. Aucun de ces articles n'a jamais fait l'objet de rétractation bien qu'ils soient tous très trompeurs. Voici d'ailleurs quelques exemples de titres d'articles :

- *Y a-t-il une association entre l'hormonothérapie de remplacement et le cancer du sein ?* (Oui, elle cause le cancer du sein.)
- *Le rôle de l'hormonothérapie de remplacement dans la prévention de la maladie cardiaque après la ménopause* (Il n'en existe pas puisque les hormones causent la maladie cardiaque.)
- *Le rôle de l'hormonothérapie de remplacement et la prévention de la maladie d'Alzheimer* (Il n'en existe pas puisque les hormones augmentent le risque de présenter cette maladie.)

La négation des effets nocifs par les spécialistes abonde partout, y compris dans les domaines non médicamenteux. Par exemple quand il devint manifeste que le dépistage mammographique avait un avantage douteux alors qu'il entraîne des effets nocifs énormes en termes de surdiagnostic et de surtraitement chez des femmes bien portantes[94].

Pour nous guider, nous avons besoin de gens qui carburent aux données et qui ne sont pas à vendre. Les médecins en conflits d'intérêts financiers ne sont pas les meilleurs, ni même des meilleurs de deuxième ordre. Les meilleurs sont des spécialistes bien formés qui détiennent une bonne connaissance d'un secteur, parce qu'ils sont capables de le faire et disposés à le faire, de trouver les erreurs dans la documentation scientifique. Les meilleurs de deuxième rang sont les spécialistes bien formés en méthodologie. Le

troisième rang pourrait être occupé par des spécialistes à la solde de l'industrie qui sont aussi bien formés en méthodologie.

Plusieurs personnes − particulièrement ces médecins qui encaissent l'argent − estiment que les déclarations de conflit d'intérêts ont le pouvoir magique de faire disparaître le problème, mais comme l'a remarqué Sheldon Krimsky : « On ne permettrait pas à un juge de détenir du capital dans une prison à but lucratif, même si le juge le signalait[95]. » On n'accepterait pas non plus un procès dans lequel le juge serait payé par l'une des parties en litige[36]. Les médecins sont les défenseurs de leurs patients et leur première responsabilité est d'assurer qu'on ne leur fait pas de mal, comme le dit le serment d'Hippocrate : « Premièrement, ne faites pas de tort. » Il est en conséquence indéfendable que les médecins n'acceptent pas un procès dont le juge est payé par l'une des parties alors qu'ils acceptent volontiers d'être payés par l'industrie pharmaceutique. Les médecins souffrent tellement de ce fantasme que cela ressemble à de la psychose collective. Quand je donne des cours sur ce problème, il m'arrive de provoquer mes collègues dans une tentative désespérée de les réveiller:

Le juge Smith préside un procès contre la Cosa Nostra et avant de commencer, il déclare que :

- Il a reçu des subventions de voyage de Silvio Berlusconi ;
- Il fait partie du comité conseil des *Usuriers impitoyables ;*
- Il a reçu des fonds *d'international colporteurs de stupéfiants;*
- Il a reçu des subventions sans restriction pour fins éducatives de *La Camorra;*
- Il fait partie du groupe des conférenciers de *Meurtre incorporé.*

Le crime organisé ne tue pas autant de gens que le fait l'industrie pharmaceutique en toute connaissance de cause, alors pourquoi accepter de l'argent de l'industrie quand on n'ose pas accepter du fric de la mafia ? Selon l'éthicien Cari Elliott : « La déclaration est un rituel vide de sens conçu pour soulager la conscience des universitaires qui sont incapables de démissionner de la liste de paye de l'industrie[96]. » Les médecins se justifient pleine-

ment par la déclaration de leurs conflits d'intérêts. Elle leur permet d'avoir leur part du gâteau et aussi d'en profiter grandement[14]. Ils devraient se demander s'ils seraient disposés à ce que leurs arrangements soient largement connus, et dans l'affirmative, ils devraient être ravis que l'information soit partagée avec leurs patients dans leur salle d'attente[56], plus particulièrement depuis que les médecins sont persuadés d'être insensibles aux faveurs de l'industrie.

Selon les lois de l'administration publique, on ne peut pas accepter que les spécialistes des comités consultatifs des agences du médicament soient des consultants rétribués par les manufacturiers. C'est une insulte à l'intelligence que *la plupart* de ces spécialistes soient à la solde de l'industrie[1,14,38,97]. Il est tout aussi inacceptable que ceux qui font partie des comités sur le formulaire ou les consignes de pratique, recommandent les médicaments à utiliser tout en recevant de l'argent de l'industrie[2]. Ils contournent souvent le problème en le cachant. Nous avons étudié 45 consignes danoises provenant de 14 sociétés de spécialistes entre 2010 et 2012 et trouvé que les auteurs de 43 d'entre elles (96 %) avaient un conflit d'intérêts ou plus, mais qu'une seule consigne déclarait tout conflit d'intérêts[98]. Environ la moitié des auteurs avaient des liens avec l'industrie pharmaceutique.

En 2009, l'Institute of Medicine des États-Unis a publié un rapport sur les conflits d'intérêts en 2009, lequel réclamait l'exclusion des personnes avec conflit participant aux comités de consignes et l'interdiction pour l'industrie de financer les consignes[99]. Si, dans des cas exceptionnels, il était impossible de trouver des experts sans conflit, de telles personnes devraient être exclues des délibérations, de la préparation d'ébauches et du vote sur des recommandations spécifiques. J'affirmerais qu'il ne devrait pas y avoir de « situations exceptionnelles ». N'importe laquelle petite échappatoire économique offerte aux médecins tend toujours à s'élargir. En outre, comme il est considéré comme très honorifique de faire partie de comités de consignes, il devrait être facile d'exiger de tous ceux qui souhaitent en faire partie, de se départir de leurs arrangements financiers avec l'industrie. Finalement, environ le tiers des professeurs d'université des États-Unis ne collabore pas avec l'industrie[100]. Mais où est donc le problème ? Choisissons-les plutôt !

En France, les médecins de l'organisme sans but lucratif Formindep (Formation indépendante) ont réclamé que les consignes publiées par l'Autorité française de la santé, soient retirées parce qu'elles contrevenaient à la loi nationale sur les conflits d'intérêts et aux règles internes de l'Autorité[101]. L'Autorité a refusé, même si, par exemple, les présidents des groupes de travail sur le diabète de type 2 et la maladie d'Alzheimer avaient des conflits d'intérêts majeurs. Formindep s'est adressé à la cour et le plus haut tribunal administratif de la France a jugé que les consignes devaient être retirées immédiatement en raison du préjugé potentiel et des conflits d'intérêts non divulgués parmi leurs auteurs. Je tiens cela pour une grande victoire du bon sens, lequel est confronté à tant de résistance dans les services de santé.

LE MARKETING DES MÉDICAMENTS

On n'a pas besoin du marketing pour les médicaments, puisque les produits devraient parler par eux-mêmes. Le marketing des médicaments est aussi nuisible que le marketing du tabac et il devrait être interdit comme c est le cas pour le tabac. Quelle victoire ce serait pour la santé publique s'il n'y avait plus d'annonces pour les médicaments, plus de vendeurs, plus d'études de familiarisation ni « de formation » commanditée par l'industrie. Tentons d'imaginer quel monde ce serait. Les gens seraient en bien meilleure santé et plus riches.

Il se pourrait qu'on n'y arrive jamais, mais on peut progresser dans le système qu'on a. Cela devrait être un crime pour les compagnies et les médecins de participer à des études de familiarisation et autres études sans valeur scientifique, puisque c'est une forme de corruption et les sanctions ne devraient pas être limitées aux amendes, mais devraient aussi comprendre une période de quarantaine pendant laquelle on interdirait aux compagnies de faire de la recherche clinique. Les agences du médicament − et les comités d'éthique de la recherche pour les cas où les études sont soumises à de tels comités − ne condamnent présentement pas pareilles études, mais ils le devraient.

Il faudrait interdire aux compagnies pharmaceutiques de financer la formation médicale continue[89], parce que son objectif est

de vendre des médicaments et parce c'est nocif[1]. Entre-temps, les conférenciers devraient divulguer leurs conflits d'intérêts et le montant de leurs honoraires et des autres avantages, provenant de tous les évènements commandités par l'industrie au cours des trois dernières années. S'il devenait obligatoire de publier ces informations dans le programme anticipé, il y aurait moins de participants et moins d'événements parce qu'il serait facile d'identifier les « vendus de la formation » qui sont prêts à dire n'importe quoi pour du fric.

Les amendes relatives au marketing illégal devraient être assez lourdes pour avoir un effet préventif. Si les amendes pour avoir triché le fisc étaient bien moindres que le revenu tiré de la tricherie, il y aurait peu d'incitation à être honnête dans ses déclarations. Les contribuables danois se font imposer une amende égale à trois fois le montant de la tricherie, même si cette tricherie n'est pas directement nocive pour les autres comme le sont les médicaments. En 1979, un projet de loi des États-Unis aurait permis aux juges d'imposer en amendes aux accusés le double de la perte ou du gain découlant de leurs crimes, mais le sénateur Edward Kennedy retira cet article du projet de loi après avoir été l'objet de pressions de la part des corporations[102]. Nous avons besoin d'une législation qui assurerait que les revenus des compagnies et de leurs dirigeants fondés sur le crime soient soumis à une amende équivalant à au au moins trois fois le montant des gains découlant du crime. Pour le moment, les compagnies tiennent même les grosses amendes aux États-Unis pour être des frais attribuables au marketing. Pour décourager la conduite malhonnête, il faudrait que les amendes soient si élevées que les compagnies soient menacées de faillite. Mais il est peu probable que cela arrive. Les compagnies les plus importantes rapportent tellement d'argent à leur gouvernement national que les gouvernements noseront jamais courir ce risque. Une loi fédérale des États-Unis requiert que toute compagnie trouvée coupable de fraude en marketing soit automatiquement exclue de Medicaid et de Medicare mais les procureurs du gouvernement ont décidé que cette exclusion pourrait faire tomber la « trop importante pour faire faillite » Pfizer[105]. L'exclusion des programmes Medicaid et Medicare n'est jamais survenue que dans une poignée de cas et rarement quand le cas impliquait une grande compagnie pharmaceutique[106].

De cette façon les actions de l'industrie pharmaceutique ressemblent à d'autres types de crime organisé qui ont en certains pays ou certaines villes acquis une si grande influence sur la société qu'ils sont devenus « trop gros pour faire faillite ». Une autre ressemblance concerne le comportement au sommet. Tant dans la pègre que dans la grande industrie pharmaceutique, les grands patrons préfèrent être tenus dans l'ignorance des détails des affaires, pourvu que le sale boulot s'accomplisse et garantisse les rentrées d'argent[102].

Pour exposer également les crimes hors des États-Unis, on a besoin de lois qui protègent les lanceurs d'alerte et assurent qu'ils toucheront une part raisonnable des amendes. Des amendes de la même taille que celles données aux États-Unis assureraient qu'il est efficace en termes de coûts pour les autres pays de faire enquête sur les crimes et de les traduire en justice. Le ministère de la Justice des États-Unis estime récolter plus de 15 dollars en remboursements pour chaque dollar dépensé[104].

Il faut éviter les situations dans lesquelles, en acceptant un arrangement hors jugement dans les poursuites, les compagnies peuvent prétendre quelles sont innocentes pour le motif qu'on ne les a pas trouvées coupables d'un crime[106,107]. En évitant un verdict, les compagnies gagnent aussi l'avantage qu'il n'y ait pas de précédent juridique, la prochaine fois quelles seront poursuivies.

Les dirigeants devraient être tenus personnellement responsables des crimes de sorte qu'il leur faudrait faire attention au risque de prison quand ils envisagent de commettre ou bien d'autoriser la commission de crimes et l'on a besoin des sentences d'emprisonnement comme moyens de dissuasion. Des accusations d'homicide involontaire ont été formulées contre Grünenthal, le manufacturier de la thalidomide, parce que la compagnie avait caché des données relatives aux effets horribles de ce médicament[39,108]. Pareilles accusations pourraient être retenues contre ceux qui, par la recherche, le marketing frauduleux ou le camouflage de données sur les effets létaux des médicaments, provoquent la mort de patients, qu'ils soient des salariés de l'industrie, des agences du médicament ou d'ailleurs. Quand une personne tue un piéton à une intersection à la suite d'une conduite dangereuse, elle se retrouve en prison. Il n'y a pas d'équivoque là-dessus. Comparons cela avec les dirigeants de

l'industrie qui tuent plusieurs personnes par imprudence et négligence délibérées. Tout ce qui leur arrive c'est de s'enrichir. Il faut poursuivre les criminels corporatifs avec au moins autant de détermination qu'on poursuit les criminels traditionnels et, si on le fait, il se pourrait qu'il se trouve plus de criminels au col blanc en prison que de cols bleus[39]. L'industrie s'y prépare déjà et certaines compagnies ont un poste de « vice-président responsable de faire de la prison ». Toutefois, cela ne saurait conférer l'immunité au PDG, puisque l'éthique corporative est indéniablement dictée par cette personne[39].

En certains pays, par exemple les États-Unis, les compagnies pharmaceutiques peuvent acheter des données portant sur les prescriptions ce qui leur permet d'espionner les médecins individuels[12]. Cela contrevient grandement à l'éthique puisque cela invite manifestement la corruption par voie de « récompenses » aux grands prescripteurs. Il faut interdire cette pratique !

LES MÉDECINS ET LEURS ORGANISMES

Les organismes de médecins devraient déclarer qu'il n'est aucunement dans l'intérêt des patients que les médecins participent à des réunions ou à des activités éducatives commanditées par l'industrie, qu'ils reçoivent des visites des vendeurs de médicaments, ou qu'ils acceptent des dons de l'industrie, y compris les voyages gratuits ou les échantillons gratuits de médicaments (dont la distribution devrait être interdite par la loi) parce que cette pratique a des conséquences défavorables sur les patients[2,14,29,39,67,88,109,114]. Certaines universités et certains hôpitaux ont adopté des politiques pour empêcher cela de survenir[115], et depuis plusieurs années, l'Association médicale danoise refuse d'offrir à ses membres de la « formation » commanditée par l'industrie.

Les médecins se défont de leurs mauvaises habitudes, mais lentement. Une étude de 105 résidents d'un programme universitaire de médecine interne a montré que 61% croyaient que leurs contacts avec l'industrie n'affectaient pas leurs habitudes de prescription alors que seulement 16 % croyaient que les autres médecins étaient aussi résistants[16]. Jerome Kassirer pense qu'il s'agit d'un des plus grands scandales de notre époque que les médecins ne soient

pas tenus aux mêmes exigences que les journalistes, les avocats et les autres professionnels[14]. Les médecins devraient se conformer aux mêmes règles que celles qui valent pour les journalistes. Une journaliste qui prépare des communiqués de presse pour Pfizer pour arrondir ses fins de mois ne sera pas autorisée à écrire un article dans le *New York Times* sur les nouveaux médicaments pour traiter l'impuissance[117]. Pourquoi a-t-on accepté que la même règle ne s'appliquerait pas aux médecins ? Les relations des médecins avec l'industrie pharmaceutique n'arrivent même pas à la hauteur des critères pour l'essai des vins du *Wall Street Journal*[14], même si le choix des médicaments ou de leur abstention par les médecins, n'était pas plus important pour la santé des gens que le type de vin qu'ils boivent : « Nous n'acceptons pas de vin gratuit, de voyages payés ou de repas payés Nous testons les vins à l'aveugle, à moins de mention contraire. Nous croyons que les vins doivent parler pour eux-mêmes. » Il devrait en être de même pour les médicaments !

Les médecins croient à tort que leurs relations financières avec l'industrie puissent être gérées et un grand nombre de consignes insensées – soi-disant éthiques – ont été élaborées, lesquelles parlent souvent de montants comptants en deçà desquels il n y aurait pas de problème. Il s'agit là d'un raisonnement intéressé[117]. Les relations ne sauraient être gérées ; elles doivent être évitées. Certains contacts avec l'industrie sont nécessaires, par exemple en relation avec la réalisation d'études importantes mais la réaction instinctive que ceci doive impliquer l'échange d'avantages financiers est tout simplement fausse. De la même manière, quand un médecin est désireux de participer à un comité conseil d'une compagnie ou de donner des bons avis d'autres manières, il peut le faire gratuitement. Il faut être deux pour danser le tango et ce dont on a besoin plus que tout c'est que les médecins demeurent intègres et disent non à l'argent. Dans tous les pays, il devrait être illégal pour un médecin d'aider une compagnie dans son marketing, comme cela l'est au Danemark, bien que ce soit ce que font de nombreux médecins quand ils agissent comme consultants pour l'industrie, quand ils siègent à un comité aviseur ou quand ils « font de la formation », aussi au Danemark.

Il nous reste tout un chemin à parcourir. Une étude américaine a trouvé qu'un étourdissant 94 % parmi une grande variété de mé-

decins avait eu des interactions avec l'industrie pharmaceutique au cours de l'année[118]. La plupart de ces interactions impliquaient l'envoi de denrées au site de travail (83 %) et des échantillons de médicaments (78%). En outre, 28 % avaient été payés pour des consultations, des leçons ou pour avoir recruté des patients dans des études. La portée de ces interactions est probablement sous-estimée compte tenu que la distorsion de l'acceptabilité sociale peut en avoir induit certains à sous-déclarer ce qu'ils pensaient être défavorable et parce que l'enquête n'était pas anonyme.

Quand l'*American Medical Association* a lancé en 2001 une campagne visant à persuader les médecins de ne pas accepter de cadeaux de l'industrie, la campagne fut commanditée par Eli Lilly, Bayer, GlaxoSmithKline. AstraZeneca, Merck, Pfizer et Wyeth-Ayerst[14] ce qui incluait donc certaines des pires compagnies sur terre dont les gestes cruels avaient conduit des milliers de patients à la mort.

L'AMA elle-même a continué à accepter des cadeaux. En 2009, quand le sénateur Charles Grassley demanda de l'information financière à 33 associations professionnelles et groupes actifs en recherche ou en promotion de la sensibilité aux maladies, l'American Medical Association révéla que 16 compagnies pharmaceutiques, de communications et de dispositifs médicaux avaient fait don de près de 5 millions de dollars en 2007 pour « des programmes de formation médicale continue » et des « conférences[119] ». Elle n'a pas répondu à une enquête du *BMJ* sur ces problèmes. Les manufacturiers ont fourni plus de la moitié du financement de la North American Spine Society et près de la moitié de celui de la Heart Rhythm Society et de l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Jerome Kassirer a fourni plusieurs exemples insignes de la « prostitution universitaire » dans les sociétés de spécialistes[14].

Les subventions non éducatives avec restrictions

Il existe une forme répandue de « collaboration » entre l'université et l'industrie qui ne requiert l'approbation d'aucune autorité. Elle se présente sous diverses dénominations et en voici un exemple. Un article de 2007 portant sur les directeurs des facultés et de départements de médecine et de psychiatrie aux États-Unis signalait que

67 % avaient reçu des fonds discrétionnaires de l'industrie au cours de l'année[120]. Il s'agit probablement d'une sous-estimation parce que l'enquête n'était pas anonyme. Les dons aux directeurs de département et à d'autres preneurs de décision sont parfois appelés *subventions éducatives sans restriction,* bien que – ainsi que l'a fait remarquer un sage – elles soient en vérité des subventions non éducatives puisque leur objectif est de corrompre des médecins[39]. Dans un des cas, pareille subvention a servi à payer la piscine d'un médecin[16].

L'industrie est très soigneuse dans ses manières de dépenser l'argent des actionnaires et quand elle en donne ce n'est pas tant par altruisme que parce quelle espère en encaisser plus en retour. L'objectif des fonds discrétionnaires que le département peut utiliser pour de la recherche, de la formation ou quoi que ce soit que le directeur estime pertinent, est d'acheter de la loyauté et cela marche bien. Les directeurs de département savent très bien que s'ils se mettent à utiliser des génériques à bas prix au lieu des produits coûteux du donateur, le financement va se tarir bien rapidement. Et l'industrie sait que si quelqu'un du département découvre des effets graves associés à l'un de ses médicaments, le directeur de département sera plus enclin à protéger le médicament que le lanceur d'alerte. Il est incroyable que les médecins ne puissent pas voir que l'acceptation d'argent « sans restriction » constitue de la corruption. Je pense que n'importe qui d'autre le peut. Les établissements universitaires ne devraient pas accepter de soutien financier de l'industrie[39,97,121].

L'on se dirige vers la bonne direction mais trop lentement et trop timidement. En 2009, l'Association of American Medical Colleges a incité toutes les facultés de médecine et les hôpitaux d'enseignement à se doter de politiques interdisant aux médecins, tant universitaires qu'institutionnels, aux résidents et aux étudiants d'accepter tout cadeau de l'industrie y compris les repas payés ou des programmes de formation médicale continue[122]. La même année, le US Institute of Medicine a franchi un pas de plus. Il suggéra que les médecins refusent tout présent de l'industrie y compris les repas; que la promotion par les compagnies de dispositifs et de médicaments auprès des médecins soit complètement éliminée ; que les médecins devraient refuser de participer à des activités et à des

publications dont le contenu est contrôlé par l'industrie et que les professionnels en conflits d'intérêts ne devraient pas participer à la préparation des consignes de pratique[123].

En 2012, l'American Medical Association a fini par modifier sa position de soutien de l'industrie et annonça que « lorsque c'est possible » les activités de formation médicale continue (EMC) devraient être préparées sans soutien de l'industrie et sans la participation d'enseignants ou de planificateurs de programme qui ont des intérêts financiers dans la matière au programme[124]. La prochaine étape sera de clore cette échappatoire insensée qui devient une carte blanche pour continuer à faire comme d'habitude. Il est *toujours* possible d'éviter l'influence de l'industrie.

Actuellement on observe une tendance de pensée courante chez les médecins selon laquelle accepter des largesses de l'industrie ou agir comme prête-nom pour des articles erronés de l'industrie ne constituent pas des obstacles dans le cheminement de carrière. En fait, il semble que cela stimule le progrès de la carrière des gens puisqu'ils ont plus de publications à leur actif et deviennent des conférenciers connus. Il faut renverser cette tendance pour en adopter une qui mettra en quarantaine toute personne ayant commis ces forfaits de sorte qu elle n'ose plus se présenter aux endroits où se rassemblent leurs collègues[117]. Les articles rédigés par des rédacteurs anonymes devraient être considérés comme de la fraude scientifique et les auteurs honorifiques devraient être traités comme le sont les étudiants qui signent des documents achetés sur Internet[96]. Des amendes salées devraient sanctionner le fait de cacher la rédaction fantôme parce que cela mine la confiance si fondamentale dans le domaine de la publication médicale. Des lois sont nécessaires pour tenir les médecins responsables quand ils participent au marketing illégal ayant des conséquences nuisibles sur les patients, incluant la possibilité de se faire exclure du registre médical, et ce, que ce soit comme « auteurs » d'acticles rédigés par des auteurs fantômes ou d'autres manières.

Les médecins devraient refuser les distinctions de l'industrie pharmaceutique et les sociétés de spécialistes devraient refuser de les décerner. La Société danoise de microbiologie clinique a décerné pendant plusieurs années le Prix Wyeth d'une valeur de 1300 euros mais a décidé de ne plus le faire en payant la distinction à

partir de ses propres cotisations. C'est la manière correcte de se conduire.

Tous les pays devraient avoir des registres accessibles au public, décrivant les collaborations des médecins avec l'industrie et donnant les détails des montants d'argent et des autres avantages. La lumière du soleil est le meilleur remède à bien des maux et, aux États-Unis, la loi éclairant les paiements versés aux médecins requiert que les manufacturiers de médicaments, de dispositifs médicaux et de fournitures biologiques et médicales déclarent au ministère de la Santé et des services sociaux tous les versements excédant 10 dollars payés aux médecins et aux hôpitaux d'enseignement[125]. La loi impose le signalement des options d'actions, des royautés, des frais de consultation, des honoraires d'enseignement, des subventions de recherche, des repas, des cadeaux, du divertissement et des voyages. La banque de données fournit de l'information sur les médecins qui reçoivent les fonds, leur adresse, la date du paiement et le médicament ou le dispositif que le médecin a contribué à promouvoir. De lourdes pénalités sont prévues pour sanctionner tant les oublis (jusqu'à 150 000 dollars par an pour avoir omis de signaler) que les omissions délibérées (jusqu'à 1 million de dollars par an).

Un des pires types de prostitution universitaire survient quand des médecins prennent contact avec des politiciens ne sont que des larbins. Nos sociétés sont fondées sur la confiance et nos politiciens ne sauraient diriger nos pays sagement quand on les induit en erreur. Il est normal qu'ils se vexent quand ils découvrent par accident qu'on les a menés en bateau[126].

Pour en finir, la chose la plus importante : les médecins et leurs organismes devraient examiner attentivement s'ils trouvent acceptable sur le plan de l'éthique de recevoir de l'argent en partie gagné par des crimes qui ont fait du tort à leurs patients. Comme on l'a dit au chapitre 3 et ailleurs, plusieurs crimes seraient impossibles à réaliser si les médecins n'étaient pas d'accord pour y collaborer.

LES PATIENTS ET LEURS ORGANISMES

Les organismes de patients ont les mêmes problèmes que les organismes de médecins. Ils sont souvent financés par l'industrie et

soutiennent souvent les objectifs de marketing de l'industrie plutôt que de s'occuper de la défense des intérêts des patients. Les organismes de patients n'ont absolument rien fait pour mettre fin aux abus flagrants à l'encontre des patients dans les études commanditées par l'industrie[56]. Plusieurs études cliniques sont incompatibles avec l'éthique parce que les patients ne savent pas qu'ils ne contribuent pas à la connaissance mais seulement au revenu de la compagnie commanditaire et parce que plusieurs études ou résultats ne sont jamais publiés. Selon la Déclaration d'Helsinki: « Les auteurs ont le devoir de rendre publics et disponibles les résultats de leurs recherche sur des humains et sont responsables de la justesse et du caractère exhaustif de leurs rapports[71]. » Quand a-t-on vu un organisme de patients blâmer l'industrie pour avoir failli à cette obligation ?

Un autre exemple de manquement total des organismes de patients est qu'ils se plaignent bruyamment quand des organes nationaux décident qu'un médicament est trop coûteux à utiliser compte tenu de ce qu'il offre alors que je n'ai jamais entendu aucun organisme de patients déplorer que le prix soit trop élevé et que la compagnie pharmaceutique devrait le réduire. C'est un véritable cercle vicieux; une grande partie de ce que nous payons pour les médicaments sert au marketing, ce qui comprend le soutien des organismes de patients et les experts médicaux qui insistent en retour, qu'on doive payer le prix fort pour ces médicaments, sabotant des organismes indépendants comme le NICE qui conseillent nos gouvernements sur le choix des médicaments à utiliser[56].

Les organismes de patients devraient mettre leurs membres en garde contre l'information provenant des compagnies pharmaceutiques ou bien contre des sites Internet financés par ces compagnies. Les compagnies ont trouvé une manière de contourner la loi interdisant la publicité directe aux consommateurs en vendant des maladies plutôt que des médicaments. Cela est très lucratif, et un nombre renversant de sites Internet consacrés à des maladies sont organisés par les compagnies pharmaceutiques, soit directement ou par l'entremise d'organismes complaisants de patients[127]. De plus, les organismes de patients soutenus par l'industrie distribuent à l'occasion, du matériel de marketing provenant des compagnies pharmaceutiques. L'Association danoise du déficit d'attention et du

trouble hyperactif (TDAH) a visité les écoles et distribué des dépliants rédigés par une compagnie pharmaceutique avertissant les gens qu'ils pourraient souffrir de TDAH alors même que ce diagnostic est largement surutilisé. Le seul traitement évoqué dans ces dépliants était médicamenteux et la directrice de l'organisme a été recrutée en raison de son « orientation commerciale » dans une optique d'établissement d'un « partenariat avec les compagnies privées[129] ». C'est dégoûtant.

Les organismes de patients sont souvent mis sur pied par des compagnies de médicaments, bien qu'on le taise. Entre 1996 et 1999, la US National Alliance for the Mentally 111, « une organisation citoyenne de personnes atteintes de troubles mentaux et de membres de leur famille » a reçu près de 12 millions de dollars de 18 sociétés pharmaceutiques menées par Eli Lilly[129]. Le lavage de cerveau des dirigeants d'organismes de patients est très rémunérateur pour les compagnies, car ils peuvent se permettre d'être bien plus bruyants et agressifs que les compagnies elles-mêmes. J'en ai souvent été témoin et cela fait partie de mes pires expériences professionnelles. Entendre les meneurs de ces organismes claironner leurs besoins pour des médicaments nuisibles et terriblement coûteux excède ce que je peux encaisser. Très souvent, ils lancent des campagnes de peur qui incitent des centaines de milliers de patients à consommer des médicaments dont ils n'ont pas besoin. En 2005, la Fondation danoise du cœur a annoncé que 30 000 personnes mourraient en 10 ans si 900 000 nouvelles personnes ne commençaient pas à consommer des médicaments pour réduire le cholestérol[130]. Neuf cent mille de plus ? La population du Danemark est d'environ 5,4 millions !

Je possède un document de 2005 avec deux messages en entête, l'un de la Oxford Health Alliance et l'autre de Novo Nordisk. L'on y déclare : « Le Dialogue d'Oxford sur les droits des patients est convoqué par Novo Nordisk Danemark sous le patronage du Programme des dialogues de l'Oxford Health Alliance. » Quand l'industrie parle d'éthique et des droits des patients, il est grand temps de se réveiller et de dire : « Cela ne vous concerne pas ! Nous, médecins, pouvons nous occuper de cela. »

De grandes fédérations internationales de patients ont fait avec succès des représentations auprès de la Commission européenne,

proposant d'autoriser l'industrie à donner de l'information directe aux consommateurs sur des médicaments ordonnancés, ce qui serait immensément nuisible pour les patients. Heureusement, le Parlement européen s'oppose fermement depuis des années à cette proposition qui ne cesse de revenir.

En 2011, on est allé directement au but. L'Alliance internationale des organismes de patients (IAPO) s'affiche comme la seule organisation mondiale faisant la promotion des soins axés sur le patient et représentant des patients de toutes les nationalités pour toutes les maladies. Elle compte plus de 200 membres dans plus de 50 pays, rassemblant un estimé de 350 millions de patients et leurs familles ainsi que ceux qui les traitent[133]. Les compagnies de soins de santé intéressées à devenir membres de la « Convention des partenaires de l'industrie des soins de santé » sont invitées à fournir quatre niveaux de soutien financier : l'or (50 000 dollars par an) ; l'argent (25 000 dollars par an) ; le bronze (10 000 dollars par an) et l'habituel (5 000 dollars par an). Et quel est l'objectif ? Un guide financé par Novo Nordisk énumère des trucs sur les relations de travail avec les divers détenteurs d'enjeux, y compris les compagnies pharmaceutiques *;* de telles relations sont des moyens clés d'établir des partenariats pour l'amélioration de la santé des patients et leur qualité de vie et constituent une excellente source d'expertise, d'information et de contacts. Selon le guide, les avantages de travailler avec les industries du médicament et des soins de santé incluent le fait d'ajouter une voix au lobbyisme pour exercer des pressions sur les concepteurs de politique.

En avez-vous assez entendu ? Heureusement d'importants organismes de consommateurs sont radicalement différents et travaillent vraiment pour les patients. J'aime collaborer avec plusieurs d'entre eux par exemple : Trans Atlantic Consumer Dialogue et un de ses organismes membres, Health Action International Europe.

En 2010, l'Association danoise de l'industrie pharmaceutique a publié des données montrant que l'industrie avait signalé 163 cas de soutien à des organismes de patients[132]. Il ne devrait y avoir aucun soutien. Quand on les questionne au sujet des cadeaux faits aux médecins, la moitié des patients s'y opposent[117]; il est alors contradictoire qu'ils acceptent les cadeaux pour leurs propres organismes. Il devrait être interdit à l'industrie de communiquer avec les

patients, que ce soit par annonces, par campagnes de sensibilisation à la maladie, ou au moyen de dépliants relatifs aux maladies et à leur traitement.

Les organismes de patients croient généralement qu'ils peuvent entretenir des partenariats avec l'industrie pour leur avantage mutuel, ce qui est extrêmement naïf. Tout comme les médecins devraient le faire, les organismes de patients devraient se demander sérieusement s'ils trouvent acceptable sur le plan de l'éthique de recevoir de l'argent partiellement gagné dans des crimes qui font tort aux patients.

Voici ce qu'on peut faire :

• Renoncer à son statut de membre quand un organisme de patients accepte des faveurs de l'industrie.

• Demander à son médecin s'il reçoit de l'argent ou d'autres avantages de l'industrie, s'il détient des parts dans une compagnie ou s'il reçoit des visites de représentants de médicaments, et quand il le fait, trouver un autre médecin.

• Éviter de consommer des médicaments à moins que cela soit absolument nécessaire, ce qui est rarement le cas. Demander s'il existe d'autres options et si on ne serait pas mieux sans traitement ; il faut se rappeler que très peu de patients tirent avantage des médicaments qu'ils consomment (voir le chapitre 4).

• Demander s'il existe des médicaments moins coûteux que celui que le médecin suggère.

• Éviter de consommer de nouveaux médicaments pendant les sept premières années de leur arrivée sur le marché, à moins qu'il s'agisse d'une très rare percée qui offre un avantage thérapeutique bien démontré sur les médicaments plus anciens. La plupart des médicaments retirés du marché pour des motifs de sécurité le sont à l'intérieur des 7 premières années[133].

• Se rappeler constamment qu'on ne peut croire un seul mot de ce que disent les compagnies pharmaceutiques, ni dans leur recherche, ni dans leur marketing ni dans l'information

aux patients.

LES PÉRIODIQUES MÉDICAUX

En 2011, Emergency Medicine Australasia annonçait que le périodique ne publierait plus d'annonces parce que l'objectif primordial du marketing des médicaments est d'influencer les lecteurs concernant la prescription d'un produit particulier, ce qui est fondamentalement incompatible avec la mission des périodiques médicaux[134]. Les éditeurs ont ajouté que leur décision était une réponse aux preuves qui s'accumulent et qui montrent les effets dévastateurs de l'industrie pharmaceutique en médecine, y compris les allégations stipulant que l'industrie déforme les résultats de la recherche et recourt à des pratiques douteuses et contraires à l'éthique dans ses publications.

Les périodiques médicaux nous ont trahis sur ce point. Ils devraient arrêter d'annoncer des médicaments, tout comme tous les périodiques ont mis fin à la publicité sur le tabac, puisque les deux sont nuisibles pour la santé publique. Plusieurs périodiques médicaux pourraient ne pas survivre sans publicité : qu'il en soit ainsi. Il y en a beaucoup trop de toute façon et la plupart publient de la recherche médiocre qui ne fait que contribuer à la pollution de la science. Un biostatisticien consultant du *BMJ* l'a exprimé dans le titre d'un éditorial[135]:

> *Le scandale de la recherche médicale médiocre: nous avons besoin de moins de recherche, de meilleure recherche et de recherche menée pour les bons motifs.*

Les périodiques médicaux ont de gros conflits d'intérêts et ils devraient publier les revenus qu'ils tirent des ventes de tirés-à-part, des suppléments et de la publicité[136,137], et ils devraient surveiller les manuscrits portant sur les médicaments ou les dispositifs d'une manière particulièrement soigneuse pour s'assurer qu'ils ne se font pas complices d'un marketing illégal sinon de la paternité fantôme d'articles. Pour ne mentionner qu'un exemple, les périodiques devraient toujours demander ce qui se cache derrière « l'assistance éditoriale » des remerciements parce que cela signifie habituellement « cette personne a écrit l'article ».

Comme on l'a dit, les études randomisées sont si importantes pour nous tous qu'on ne devrait pas les cacher derrière un mur de fric. Les rapports d'études de médicaments ne devraient pas paraître dans les périodiques traditionnels à abonnement qui publient des annonces de médicaments et qui vendent des tirés-à-part, mais dans des périodiques électroniques, d'accès libre ou sur le Web où le protocole, les amendements du protocole, et l'ensemble complet des données devraient être aussi affichés[138]. Ce fut un grand pas en avant quand, en 2008, Harvard University à Boston, s'est engagée à la publication de libre accès. L'Université interdit de céder les droits d'auteur des travaux des professeurs en exclusivité à une société scientifique ou à un éditeur commercial[139]. Certains périodiques, par exemple le BMJ et le Lancet exigent déjà le protocole de l'étude et le BMJ demande aussi aux auteurs s'ils sont disposés à partager leurs données avec d'autres chercheurs.

Pour finir, les périodiques ne devraient pas nommer des rédacteurs en chef qui ont des conflits d'intérêts en relation avec des compagnies de médicaments ou de dispositifs. Bien peu de périodiques ont cette exigence qu'a par exemple la revue *Prescrire* qui paraît en anglais et en français. Ce périodique se propose de fournir aux médecins de l'information non préjugée sur les interventions et c'est un organisme sans but lucratif de formation médicale continue consacrée à l'amélioration des soins aux patients et qui n'accepte ni publicité ni aucun soutien extérieur. Il s'agit là exactement du type de périodique dont on a besoin quand il faut décider ce qui est correct et ce qui ne l'est pas dans le domaine des interventions de soins de santé.

LES JOURNALISTES

Les longs tentacules de l'industrie rejoignent aussi les journalistes des soins de santé. Elle finance des chaires et des bourses de formation dans les universités des États-Unis et offre des distinctions aux journalistes qui écrivent sur de sujets qui stimulent les ventes[140]. Eli Lilly et Boehringer Ingelheim ont cocommandité un prix pour les reportages sur l'incontinence urinaire. Boehringer décerne un prix pour la maladie pulmonaire obstructive chronique ; Eli Lilly et AstraZeneca pour le cancer; Roche pour l'obésité et Novo Nordisk pour le diabète[111,140]. Quelques fois, la relation n'est pas manifeste

parce que les prix sont commandités par des organismes lourdement financés par l'industrie comme l'organisme sans but lucratif Mental Health America. Son rapport annuel pour l'année 2007 montre que près de la moitié de ses fonds proviennent des compagnies pharmaceutiques, y compris plus de 1 million de dollars chacune respectivement de Bristol-Myers Squibb, de Lilly et de Wyeth.

Les organismes commandités de patients peuvent être particulièrement dérangeants pour l'établissement rationnel des priorités en soins de santé quand ils fournissent des patients aux journalistes à des fins d'entrevues, histoire d'ajouter la « dimension humaine » aux histoires qu'affectionnent les journalistes. Le principal problème de ces anecdotes persuasives de traitement ayant réussi est quelles constituent l'exception plutôt que l'expérience plus commune, ce qui induit les lecteurs en erreur. Comme la plupart des organismes de patients empochent l'argent de l'industrie, ils n'ont pas tendance à fournir des patients pour ajouter la « dimension humaine » de ceux qui ont été lésés par les médicaments.

La voie à suivre est simple[140]. Les professeurs de journalisme ne devraient pas accepter de financement des industries des soins de santé et des médicaments ; les journalistes ne devraient pas accepter de cadeaux, de prix ni aucun soutien financier des industries dont ils assurent la couverture et les journalistes devraient divulguer de façon systématique leurs propres conflits d'intérêts et ceux de leurs sources d'information. Ils devraient se rappeler qu'ils n'obtiennent de prix que lorsqu'ils écrivent des reportages bons pour les ventes de médicaments. De plus, les médias devraient faire moins attention au meurtre isolé qui survient de temps en temps pour parler plus des médicaments qui tuent des milliers de patients. Le public en sait bien peu à ce propos et encore moins du crime organisé dans l'industrie pharmaceutique. Journalistes, réveillez-vous !

22. UN DERNIER ÉCLAT DE RIRE AUX DÉPENS DE BIG PHARMA

Ce que j'ai décrit dans ce livre est tellement tragique que j'ai pensé qu'il fallait finir sur une note plus humoristique. Je commencerai par une réunion tragi-comique commanditée par l'industrie. En 2011, le vice-président de l'Association médicale danoise, Yves Sales et moi-même avions été invités à prononcer des conférences à une réunion organisée par la Société danoise de rhumatologie. Le thème en était : *La collaboration avec l'industrie pharmaceutique. Est-elle SI nuisible ?*

Un médecin-chef de mon hôpital avait suggéré le thème mais il fut confronté à des protestations après avoir proposé le titre : *La collaboration avec l'industrie pharmaceutiqe. Est-elle nuisible ?* Quelques membres du conseil d'administration de la société étaient dans la poche de l'industrie alors que les normes en vigueur dans son département interdisaient tout contact avec les départements des ventes des compagnies. Les opinions étaient partagées à propos des réunions organisées par la société et commanditées par l'industrie et on souhaitait avoir de l'information et susciter de la provocation. L'Association danoise de l'industrie pharmaceutique avait d'abord refusé de participer, mais elle avait envoyé son vice-directeur, Henrik Vestergaard.

On m'a dit qu'il y aurait des gens de l'industrie dans la salle bien que leur nom n'apparaissait pas sur la liste des 115 participants. Bien sûr, cela va de soi. Une société appelée *Les jeunes rhumatologues* venait tout juste de tenir une rencontre comptant environ 30 rhumatologues et environ 60 personnes de l'industrie pharmaceutique. Tel père, tel fils.

Au cours d'un repas précédant la réunion, son président me demanda de n'être pas trop dur avec l'industrie ; j'ai souri et lui ai dit

qu'il était trop tard pour changer mon texte. Je ne fréquente pas les rencontres commanditées à moins d'avoir la chance d'influencer la tendance prédominante chez les médecins, ce qui me semblait être le cas ici. Dans ma conférence, j'ai pris les cinq commanditaires à partie, Merck, Pfizer, UCB, Abbott et Roche, de bas en haut.

Roche était un colporteur de stupéfiants qui avait édifié sa fortune en vendant illégalement de l'héroïne aux États-Unis ; elle a rendu des millions de personnes dépendantes du Librium et du Valium tout en niant que ces médicaments causent la dépendance; elle avait dupé les gouvernements de l'Europe à acheter du Tamiflu pour des milliards d'euros, ce que je tenais pour être le plus grand larcin de l'histoire européenne.

Abbott et son tueur à gages, un cardiologue danois (voir le chapitre 11), avaient bloqué l'accès que nous avait donné l'Agence danoise du médicament aux études non publiées d'une pilule pour maigrir, la sibutramine, qu'on a plus tard retiré du marché en raison de sa toxicité cardiovasculaire.

UCB de Belgique nous envoya une lettre stipulant qu'UCB est une compagnie éthique et que toutes les données sont la propriété exclusive d'UCB qui détient le droit exclusif d'en faire tout ce quelle juge être désirable[1]. Je remarquai que prétendre être une compagnie éthique en même temps qu'on cache des données d'études était de la foutaise[2]. Nous avions fait une méta-analyse d'une hormone naturelle, la somatostatine, utilisée pour arrêter les hémorragies bien que son effet semble douteux[1] et nous avons découvert que la plus grande étude jamais effectuée n'avait jamais été publiée.

Pfizer avait menti lors d'une audience de la FDA à propos des effets nocifs cardiovasculaires du celecoxib; elle avait accepté de payer une amende record de 2,3 milliards de dollars pour la promotion hors indication de quatre médicaments. Elle a conclu un Engagement d'intégrité corporative ave le ministère de la Santé et des Services sociaux des Etats-Unis, ce qui ne fonctionnera probablement pas puisque Pfizer avait déjà conclu trois engagements de même nature dans le passé. J'expliquai que le motif pour lequel Pfizer était la plus grosse pharmaceutique du monde pourrait être parce quelle est plus criminelle que d'autres compagnies.

Merck avait causé le décès non nécessaire de dizaines de milliers de patients souffrant de maladies rhumatismales par son comportement impitoyable : elle avait sélectivement ciblé les médecins qui soulevaient des questions critiques au sujet de son médicament ; elle avait caché le risque cardiovasculaire tant dans les publications que dans son marketing; et la seule chose qui arriva à son PDG, Raymond Gilmartin, est qu'il devint immensément riche.

Une fois l'introduction terminée, je mis à feu quelques autres torpilles à propos de la fraude habituelle et des crimes dans l'industrie pharmaceutique qui ont des conséquences catastrophiques pour les patients et terminai mon allocution avec une citation de la rédactrice en chef du *BMJ,* Fiona Godlee : « Dites non[3]. » J'ai aussi dit à la société que si elle ne voyait toujours pas le problème de recevoir de l'argent provenant d'activités en partie criminelles, pourquoi ne pas obtenir une commandite des Hells Angels?

Yves Sales m'a appuyé pendant la discussion, bien qu'il m'ait dit après qu'il pensait que mon approche directe avait pu avoir écarté des gens qui n'étaient toujours pas déterminés. Le président de la société soutint que les rencontres seraient beaucoup plus coûteuses sans le soutien de l'industrie, ce à quoi Sales répliqua sans ménagement qu'il n'aurait aucun motif de verser une larme si la commandite de l'industrie était bannie et qu'il n'était pas vrai que la société serait incapable d'organiser des rencontres sans ce soutien. J'attirai l'attention sur le fait que les autres universitaires assurent leur formation sans soutien de l'industrie et signalai que les omnipraticiens avaient observé qu'il n'y avait pas grande différence de coûts, une fois banni le soutien de l'industrie pour leur congrès annuel.

Hernik Vestergaard était furieux. Il parla de mes allégations insultantes et exagérées, ce qui est typique du jargon de l'industrie. Comment des faits peuvent-ils être des « allégations » ? L'industrie a commis ces crimes elle-même et s'il est insultant de dire la vérité, peut-être quelle pourrait envisager d'améliorer ses pratiques. Vestergaard était froissé et refusa de me répondre quand je lui demandai si ce ne serait pas dans l'intérêt de son organisme que les amendes pour activités illégales deviennent tellement lourdes quelles seraient alors perceptibles. Cela contraindrait les compagnies à se faire

concurrence à un niveau éthique plus élevé, ce qui avantagerait aussi ceux qui travaillent dans l'industrie parce qu'il deviendrait plus désirable d'y travailler. Vestergaard eut recours à la tactique habituelle, faisant allusion à la seule pomme pourrie de la barrique et ajouta que *quand les fonds publics ne payaient pas la formation postuniversitaire, l'industrie se devait de le faire.* Cette hypocrisie était trop grande pour un rhumatologue qui remarqua que l'industrie le faisait parce que c'était payant et non pas pour des motifs d'ordre humanitaire.

Les couteaux volaient vraiment bas. Merete Hetland, un rhumatologue ayant bien des liens avec l'industrie, prétendit qu'on m'avait recruté pour semer la pagaille, que je jetais des soupçons sur l'industrie, et que nous pouvions bien avoir collaboré avec les Allemands bien qu'ils aient été nazis pendant la Deuxième guerre mondiale. Toujours le jargon de l'industrie. Dire les faits à propos de l'industrie ce n'est pas lancer des soupçons et l'industrie rejette toujours les faits embarrassants en disant que ce sont des histoires du passé et qu elle est devenue bien meilleure, ce qui n'est pas vrai comme je viens de le démontrer.

Une année plus tard, je visitai la page Internet de la Société. Elle tenait toujours des réunions commanditées par l'industrie et il était toujours possible pour les compagnies pharmaceutiques d'en faire partie. À la condition de payer 10 fois plus cher qu'un médecin. C'était un peu déprimant et un autre médecin qui s'oppose à la commandite de l'industrie a provoqué un plus grand changement que je ne l'ai fait[4] :

> L'assemblée semblait immensément intéressée et très consciente de la rareté des occasions au cours desquelles la relation entre la médecine et l'industrie pharmaceutique est remise en question. Immédiatement après mon allocution, la représentante d'une société pharmaceutique annonça à l'organisateur que sa société ne commanditerait plus le congrès annuel. Une autre remballa son kiosque et s'en alla. D'autres représentants pharmaceutiques vociféraient en colère dans leur cellulaire ce qui peut expliquer ou pas le boycott presque complet des exposants, le jour d'après. Il n'y en eut qu'un qui se pointât ce qui a incité un ami médecin à me

dire « Peut-être qu'il a manqué ta présentation. »

En 2010, le président de la Société danoise de médecine pulmonaire invita des conférenciers pour présenter une table ronde sur les études de médicaments au Danemark, qui avait attiré environ 80 participants. La rencontre durerait 75 minutes et était commanditée par GlaxoSmithKline. L'honoraire était de 1000 dollars pour une présentation de 5 à 10 minutes. L'invitation signalait qu'il « était nécessaire de signer un contrat avant la rencontre ». J'ai demandé à Glaxo pourquoi ils exigeaient un contrat et demandai de le consulter. Ils ne me l'ont pas envoyé mais m'ont expliqué que le contrat était requis par les consignes de l'industrie quand ils recrutaient un médecin comme consultant. Mais pourquoi exiger un contrat pour l'engagement d'une personne pour 10 minutes et pourquoi attendait-on 80 personnes pour une réunion d'une heure sur les études pharmaceutiques ? Je soupçonnais que le véritable objectif de la réunion était d'aider Glaxo à mettre en marché ses produits pour l'asthme. En fait, la personne de la compagnie hôte était le coordonnateur du marketing et le thème de la réunion était : « Cours exclusif, forum scientifique respiratoire ». L'invitation disait que la réunion se tenait dans un lieu situé à 60 minutes de route de Copenhague mais que les participants pourraient quand même passer la nuit à l'hôtel, Glaxo payant les dépenses. Pour 80 personnes. Toute une dépense pour si peu, à moins que la compagnie ne fût en train de corrompre des médecins. Les médecins qui participent à ce genre de truc doivent se vautrer dans la honte.

En 2001, les médecins allemands furent invités à Bayem pour une présentation scientifique d'une durée de 10 minutes, immédiatement après leur arrivée[5]. Le reste du temps leur appartenait. Une autre option pour les médecins allemands était de commencer le traitement de 20 patients avec un certain médicament de la compagnie, ce qui leur vaudrait ce qui semblait être un voyage de trois jours à Paris, toutes dépenses payées, y compris les billets pour les finales de la Coupe du monde de soccer. Cette fois, les médecins n'avaient pas à gaspiller 10 minutes de leur précieux temps pour assister à un cours.

L'ARGENT N'EMPESTE PAS

Je ne suis pas très exposé aux publicités des médicaments, mais deux fois par an une compagnie m'envoie une enveloppe par erreur. Et je dis bien par erreur, car je dois faire partie de la liste noire de toutes les compagnies. Par exemple, j'ai reçu une circulaire publicitaire de Meda stipulant que : « Environ 300 000 personnes au Danemark, souffrent de vessie hyperactive ». Au verso se trouvait une référence pour cet énoncé, provenant de *Continence News* n° 4, 2010. Voilà pour la science prétendant que 6 % de toute la population, enfants compris, souffrait de l'obligation de devoir pisser trop souvent sinon trop abruptement. La solution était le chlorure de trospiom (Sanctura, peut-être un sanctuaire pour les hyper-pisseurs ?), un médicament anticholinergique qui coûterait le prix de deux bières par jour, ce qui aggraverait cependant le problème du pipi.

Avant que les petits malins du marketing ne l'aient appelée vessie hyperactive, nous avions l'habitude de la désigner comme incontinence impérieuse. Il est gênant que l'industrie ne respecte même pas les noms reconnus des maladies. Ce n'est pas à elle de nommer les maladies, mais les médecins utilisent aussi maintenant le vocable de vessie hyperactive.

Pfizer s'est mêlée de ce qu'on appelle depuis des siècles, l'impotence. Quand elle s'aperçut qu'un médicament mis au point pour le traitement de l'hypertension provoquait des érections comme effet secondaire, l'impuissance a été renommée dysfonction érectile, ce qui résonne d'une manière plus acceptable sur le plan social, que le fait d'être impuissant :

« Je souffre d'un dysfonctionnement physiologique. »

« Pauvre toi, quel est le problème ? »

« Je ne suis pas certain de vouloir te le dire mais, heureusement, il existe un médicament efficace. »

L'ami du pauvre homme pourrait penser qu'il souffre d'une maladie de la thyroïde, du diabète de typel, de diarrhée chronique nauséabonde, ou pire encore.

Je ne nie pas que certaines gens puissent souffrir d'uriner trop souvent ou de manière trop impérative. Mais j'ai toujours su que l'effet des médicaments anticholinergiques est très douteux. La

révision Cochrane la confirmé. Les effets sont significatifs sur le plan statistique mais comme n'importe quoi peut avoir une signification statistique peu importe la faiblesse de l'effet quand on dispose de suffisamment de patients, on devrait toujours commencer par examiner les données. Le nombre d'épisodes de fuites par 24 heures dans l'étude la plus grande était de 3,2 sous médicament et de 3,3 sous placebo et le nombre des pipis (que les médecins appellent mictions) était de 10 sous médicament et de 11 sous placebo dans les deux études qui faisaient état de ce résultat[6]. Cela ne ressemble pas être un effet qui en vaille la peine, n'est-ce pas ? Particulièrement pas quand on tient compte du fait que tous les médicaments ont des effets secondaires. Les effets secondaires fréquents et dérangeants sont : la sécheresse de la bouche, une vision embrouillée, la constipation et la confusion. Ce ne sont là que les plus communs ; il y en a plusieurs autres, par exemple : yeux secs, nez désséché, maux de tête et flatulences. Certains effets sont graves et requièrent qu'on appelle le médecin sur le champ : difficulté à uriner, éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons et difficulté à respirer ou à avaler. Ces informations sont disponibles sur la page d'accès de la *US National Library of Medicine:* www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo

À propos, comment un patient décide-t-il que quelques gouttes d'urine constituent une fuite ou pas ? Compte tenu du caractère ostentatoire des effets secondaires des médicaments, il est probable que plusieurs patients sous médicament aient deviné qu'ils l'étaient et pareille interruption de double insu provoque habituellement une distorsion en faveur du médicament sur le placebo (voir le chapitre 4). En outre, une patiente qui sait qu elle est sous traitement actif pourrait supprimer l'urgence de se rendre aux cabinets et quand cela arrive une fois de plus par jour que pour un patient traité au placebo, cela correspond à la différence observée dans les études. Alors, il se pourrait que ces médicaments n'aient aucun effet ? Je pense que c'est tout à fait probable.

Quand l'empereur romain Vespasien a été critiqué pour avoir frappé d'une taxe les urinoirs publics, il répliqua que l'argent n'a pas d'odeur. De nos jours, la manière avec laquelle on fait de l'argent avec l'urine peut tellement empester qu'on en vient à friser l'inconduite scientifique. Yamanouchi, devenue depuis Astellas, a

proposé une étude comparative pour publication en 2005, sous la signature d'un professeur danois, Gunnar Lose, bien qu'il n'ait jamais vu le manuscrit, ni les données brutes ni le rapport plus élaboré de l'étude, lequel n'allait être écrit que des mois plus tard[7]. L'article montrait que le médicament de Yamanouchi était meilleur que celui de Pfizer, mais Lose ne pensait pas que l'analyse statistique ou l'article soient justes et équilibrés de sorte qu'il demanda qu'on le retire.

La compagnie refusa et refusa aussi de montrer les données à Lose et, plus tard, également de lui montrer le rapport de l'étude clinique bien que le contrat avec la compagnie eut stipulé qu'il aurait accès au rapport. Lose trouva l'analyse des données si douteuse qu'il retira sa contribution à titre d'auteur. Le rapport de l'étude clinique fut soumis à l'Agence danoise du médicament, comme la loi l'exige, mais l'Agence refusa de vérifer si les données publiées étaient fiables et refusa même de partager le rapport avec Lose[8].

Lose avait raison. Le rapport de l'étude qu'on a publié n'est pas que pitoyable, il est extrêmement pitoyable[9], un exemple scolaire de la manière avec laquelle il *ne faut pas* faire le rapport d'une étude. Le rapport a été critiqué d'une manière appropriée par d'autres chercheurs[10], et, pour ne citer qu'un exemple, les pourcentages étaient donnés à la deuxième décimale, par exemple 3,58%, alors qu'il n'y avait aucun écart-type ni autres mesures de l'incertitude des données. Je n'ai aucun doute qu'il s'agissait d'une étude de familiarisation. Recruter 1177 patients pour une étude sur la miction est nettement exagéré et l'étude impliquait 17 pays et 117 sites d'étude, donc seulement 10 patients par site. Quand on veut obtenir des données fiables, il est préférable d'utiliser quelques gros sites dotés de chercheurs bien formés.

Ces évènements montrent aussi que les agences du médicament n'établissent pas de priorités. Au cours du déroulement de l'étude, Lose avait reçu la visite d'un surveillant de l'Agence qui souhaitait vérifier si les signatures correspondaient aux bonnes dates. Mais que le public ait été mal informé des mérites d'un nouveau médicament ne présentait aucun intérêt pour l'Agence. Selon l'ombudsman européen, les rapports d'études cliniques n'appartiennent pas à la firme commanditaire mais ils appartiennent

à la société, ce qui signifie que l'Agence n'aurait pas dû refuser de donner le rapport à Lose. En outre, il est absurde de refuser à Lose le rapport d'une étude à laquelle il avait lui-même contribué.

L'INVENTION DES MALADIES

Quelles maladies pourrait-on avoir sans le savoir ? Un journal danois a fait une enquête amusante. On a colligé des nouvelles sur une période de 3 mois, à propos de ce dont souffrent les Danois et on en vint à la conclusion, qu'en moyenne, chacun d'entre nous souffrons de deux maladies[11]. En fait, c'est bien pire que cela parce que les journalistes ont recherché sous la rubrique *Les Danois souffrent de...*, ce qui signifie que bien des maladies ont été ratées. Peut-être que le motif expliquant que, enquête après enquête, nous, Danois, qui semblons être les gens les plus heureux sur terre, est que nous ne savons pas à quel point nous sommes terriblement malades.

Les 300 000 personnes qu'on prétend souffrir de vessie hyperactive n'étaient pas sur la liste des 12 millions de maladies des Danois, de sorte qu'il faudrait ajouter ces 300 000. Il est bon de savoir qu'on peut réduire la souffrance humaine en ne demandant *pas* aux gens s'ils ont des ennuis pour uriner et en ne les traitant *pas* avec des médicaments peu connus.

En 2007, l'Association danoise de l'industrie pharmaceutique avait fait des représentations auprès des politiciens du Parlement et en avait convaincu certains que les bilans périodiques de santé seraient une bonne idée pour prévenir les maladies. Quand un journaliste demanda s'il ne s'agissait pas plutôt de vendre plus de médicaments, par exemple contre l'hypertension ou le cholestérol, le porte-parole de l'industrie reconnut que c'était bien le cas[12].

En 2011, notre nouveau gouvernement avait les évaluations régulières de la santé dans son programme mais je demandai à rencontrer la ministre de la Santé à qui j'ai dit que la révision Cochrane qu'on venait de terminer et qui portait sur 16 études comptant près de 250 000 participants et près de 12 000 décès, n'avait trouvé aucun effet des évaluations périodiques de la santé sur la mortalité totale, la mortalité par cancer, ni la mortalité cardiovasculaire[13,14] Un de mes collègues lui parla d'une grand étude danoise qu'il venait d'achever dans laquelle on n'avait pas pu trouver un

effet[15]. Les bilans périodiques de santé donnent lieu à plus de diagnostics de maladies ou de facteurs de risques ce qui entraîne plus de consommation médicamenteuse et plus d'effets nocifs. Notre conclusion était en conséquence, très ferme : il ne faut pas faire de bilans périodiques de santé. La ministre agréa et dit que ce serait la première fois que le gouvernement ne tient pas une promesse pré-électorale d'une manière fondée sur la preuve. Notre révision épargnera des milliards aux contribuables et un tas de souffrances.

Voici un exemple d'effet malheureux qu'un bilan apparemment inoffensif de santé peut infliger. Un écrivain très prolifique perdit brusquemment tout intérêt pour sa vie mouvementée[16]. Les jours étaient interminables et difficiles à un point tel qu'il songea au suicide comme seule porte de sortie. Il était convaincu d'être devenu vieux et de n'avoir plus la force. Après un mois, il lui apparut soudainement qu'il pourrait s'agir des médicaments. Ces pilules étaient des bêta-bloqueurs et ses médecins avaient oublié de lui dire qu'ils pouvaient provoquer de la dépression. Il cessa de les prendre et se rétablit.

Cette histoire ne commence pas par un bilan périodique de santé mais elle aurait pu. Très souvent, les patients ne sont pas alertés au fait que la détérioration de leur condition puisse être provoquée par les médicaments qu'ils consomment. Il est malencontreux que leurs médecins puissent ne pas reconnaître que les nouveaux symptômes soient des effets secondaires d'un premier médicament et qu'ils en prescrivent un second pour traiter ces symptômes et ainsi de suite.

L'industrie pharmaceutique et les médecins à sa solde ne fichent même pas la paix aux jeunes et robustes personnes. En appliquant les consignes de pratique européennes sur la maladie cardiovasculaire à une population norvégienne, des chercheurs ont trouvé que 86 % des hommes se trouvaient à risque élevé de maladie cardiovasculaire à l'âge de 40 ans[17]. L'ironie est que les Norvégiens jouissent d'une des longévités les meilleures du monde. Dans une autre étude, les chercheurs ont trouvé que 50 % des Norvégiens avaient un cholestérol ou une tension sanguine excédant le niveau à partir duquel on traite, dès l'âge de 24 ans[18] !

Il en va de même pour l'ostéoporose. En 1994, un petit groupe

d'étude associé à l'OMS a défini la densité osseuse normale comme celle de jeunes femmes adultes[19]. C'était passablement utopique puisqu'en vieillissant, pratiquement toute se détériore. On ne peut tous être qu'hors limites de la normale, quans on se compare à des jeunes femmes. De manière complètement arbitraire, le groupe avait définit que l'ostéoporose était présente quand la densité minérale osseuse se trouvait à 2,5 écarts-types en dessous de celle d'une jeune femme, et ne s'arrêta même pas là en définissant l'ostéopénie comme présente quand la mesure se situait entre 1,0 et 2,5 écarts-types en dessous. Ces critères étaient conçus pour la recherche épidémiologique mais constiuaient une mine d'or pour l'industrie pharmaceutique puisqu'ils rendaient « anormales », la moitié des femmes plus âgées. L'industrie pharmaceutique commanditait la rencontre où l'on a créé ces définitions, ce qui peut avoir eu de l'influence.

Un test de la densité minérale de l'os ne peut prédire que le sixième des fractures de la hanche[20], mais en dépit de ces observations qui donnent à réfléchir, le test est devenu la règle d'or pour décider qui il convient de traiter. Les sites de consommateurs sur Internet sont habituellement commandités par l'industrie et prétendent que le test est bon et prédit le risque de fracture alors que les organismes d'évaluation de la technologie en santé disent le contraire[20]. L'effet des médicaments est faible même pour les femmes à risque élevé de fractures. Quand 100 femmes ayant déjà souffert d'une fracture vertébrale sont traitées, une fracture de la hanche est peut-être prévenue[21]. Je dis peut-être parce plusieurs études suggèrent que le traitement à long terme produit l'effet contraire, une augmentation des fractures de la hanche[22,24] qu'on peut expliquer par le fait que le nouvel os suscité par les médicaments n est pas du même type que celui qui se constitue naturellement.

De plus, les gens à qui l'on dit qu'ils ont les os fragiles peuvent cesser de faire de l'exercice, ce qui est une mauvaise idée, puisque l'exercice renforce les os. Une femme que je connais qui était parfaitement bien portante a subi un examen au scanner des os pour aucun motif justifiable et on lui a dit quelle avait des os cassants. Elle était passionnée des sports quelle pratiquait, mais les arrêta sur-le-champ, redoutant de tomber et de s'infliger une fracture. Ainsi, le diagnostic a commencé à lui empoisonner l'existence et à

augmenter son risque, puisque l'exercice prévient les fractures. C'est de la mauvaise médecine que de pratiquer du dépistage sur des bien-portants sans savoir à partir d'études randomisées si le dépistage fait plus de tort que de bien. Ce qui n'est pas le cas pour l'ostéoporose; il n'y a pas d'études du dépistage. Je ne dis pas que personne ne devrait être traité ; je dis simplement qu'il y a beaucoup trop de gens qu'on traite. L'industrie pharmaceutique doit être immensément reconnaissante pour l'aide du groupe de l'OMS, puisque l'industrie vend aussi ses médicaments pour l'ostéopénie, qui constitue un marché de près de 400 millions de femmes.

La folie de l'ostéoporose-ostéopénie a fait l'objet de plusieurs plaisanteries. Devrait-on aussi traiter ceux qui sont à risque d'être à risque (ceux qui ont de l'ostéopénie qui pourraient franchir la frontière arbitraire vers l'ostéoporose quand ils vieillissent)[19] ? Quand un collègue quitta son domicile pour des vacances de ski, il me dit qu'il souffrait maintenant d'une pré-fracture.

Selon une autre plaisanterie qu'on prend malheureusement au sérieux, les gens organisent des conférences sur la préhypertension, laquelle commence quand la pression diastolique dépasse 80 mm Hg. Une source de tragédie : l'American Heart Association recommande de dépister les enfants pour hypertension, à compter de 1'âge de trois ans[25]. Nous avons montré dans notre révision des évaluations de la santé que le dépistage de l'hypertension (à n'importe quel âge) ne sert à rien[13,14].

Parlons maintenant du prédiabète. On a effectué des études pour démontrer qu'en traitant les bien-portants avec un médicament réduisant le glucose, on peut réduire leur risque de diabète[26]. Une sinistre plaisanterie. Puisque le diagnostic dépend du niveau du glucose sanguin, il n'était pas nécessaire de faire des études, le résultat étant connu d'avance, une sorte de preuve circulaire. En conséquence, une fois que le traitement est arrêté, il n'y a pas de différence sur l'incidence du diabète, donc le médicament ne prévient rien. Toute cette entreprise n'était qu'une opération de gonflement des ventes de médicaments comme la rosiglitazone, qu'on a étudiée dans des études comme DREAM[26]. Le rêve se transforma en cauchemar puisque le médicament tue les gens. Un autre problème à résoudre : comment trouver les bien-portants et commencer le traitement ? On ne peut faire cela sans dépistage et nous avons

démontré dans notre révision des évaluations de santé que le dépistage du diabète ne fonctionne pas. Il ne réduit ni la morbidité ni la mortalité[13,14].

Il est semble-t-il facile de séduire des bien-portants et les persuader de prendre des médicaments dont ils n'ont pas besoin pour traiter une maladie qu'ils n'ont pas. L'artiste australienne, Justine Cooper, a inventé un canular désopilant[27], qu'on peut consulter sur YouTube[28]. Il ressemble à un commercial de télévision et il annonce Havidol (prenez tout) dont le nom chimique est avafynetyme HCL (amusez-vous bien avec de l'acide chlorhydrique). Havidol est bon pour ceux qui souffrent du trouble anxieux du déficit de consommation et de dysphorie sociale (DSACDAD). Vous vous sentez vidé après une journée de magasinage ? Vous aimez mieux les objets neufs que les anciens ? Votre vie vous semble-t-elle être meilleure quand vous possédez plus que les autres ? Alors, il se pourrait que vous ayez ce problème qui affecte plus de 50 % des adultes. L'annonce dit qu'Havidol doit être consommé indéfiniment et que parmi les effets secondaires se trouve la pensée magique, la peau lustrée, l'orgasme sexuel retardé, la communication entre espèces et un sourire terminal. « Parlez à votre médecin de l'Havidol ». Certains ont cru que le message était vrai et l'ont inclus dans des sites Internet consacrés à la panique, à l'anxiété et à la dépression.

Une autre vidéo encore plus désopilante sur YouTube[29] met en vedette Ray Moynihan dans le rôle de victime. Il s'agit du journaliste qui a écrit *Selling Sickness* avec Alan Cassels. On parle d'une épidémie − le trouble de l'insuffisance de la motivation − qui fut lancé dans le numéro du 1er avril 2006 du *BMJ*[30] et comme pour l'Havidol, certains l'ont pris au sérieux. Dans sa forme moins grave, les gens ne peuvent s'arracher de la plage, ou se tirer du lit le matin et dans sa forme la plus grave, le patient peut en mourir, car il peut perdre la motivation de respirer. Moynihan dit : « Toute ma vie, les gens m'ont traité de paresseux. Mais maintenant je sais que j'étais malade. » Le médicament est Indolebant et son promoteur, le neuroscientifique Leth Argos, raconte que l'épouse d'un patient l'a appelé en larmes. Elle dit qu'après avoir consommé de l'Indolebant, son mari avait tondu la pelouse, réparé les gouttières et payé le compte d'électricité, tout cela en une semaine.

Je laisserai à Big Pharma le privilège d'avoir le dernier mot dans mon livre, de sorte que voici votre dernier éclat de rire que vous offre Stephen Whitehead, le directeur administratif de l'Association britannique de l'industrie pharmaceutique, dans le *BMJ* d'octobre 2012, en réponse à un article qui critiquait l'industrie pharmaceutique. Je vous le cite en en entier[31] :

McCartney énonce plusieurs réclamations disparates à l'encontre de l'industrie pharmaceutique. Elle dit que les relations financières entre les organismes de charité et l'industrie sont « troubles » et elle suggère que cela influence d'une manière indue les activités quotidiennes du tiers secteur. En réalité, le code de pratique de l'Association britannique de l'industrie pharmaceutique exige que les compagnies déclarent publiquement leurs transactions financières avec les organismes de charité et la nature de leur relation. Ceux qui n'assument pas leurs obligations sont sujets à des sanctions de la Prescription Medicines Code of Practice Authority, l'administrateur indépendant du code. Les organismes de charité sont jaloux de leur indépendance et entièrement dévoués aux patients qu'ils aident, toute interférence néfaste étant vigoureusement combattue.

Deuxièmement, les représentants médicaux s'emploient à établir une relation avec les cliniciens pour les informer de l'arrivée de nouveaux traitements. Il existe des règles strictes pour régir la manière de faire cela. Je pense qu'il est important que les cliniciens aient la chance d'apprendre l'existence de nouveaux médicaments innovateurs et qu'ils arrêtent leurs propres décisions sur leur utilité pour leurs patients.

Enfin, la coopération et le partenariat entre l'industrie pharmaceutique et la communauté élargie de la santé sont valides en dépit des préjugés défavorables. En travaillant ensemble, nous pouvons améliorer les résultats en santé, stimuler l'innovation et faire épargner temps et argent au service national de la santé. Ceci devrait être réalisé à l'intérieur de consignes strictes qui assurent que les intérêts commerciaux sont secondaires aux besoins des patients. Cette volonté de travailler ensemble n'a pas été poussée que par l'industrie pharmaceutique mais par tous les détenteurs d'enjeux des services de santé. Plus tôt cette année, une variété de signataires comprenant les ministères de la santé et les collèges

royaux de médecine ont approuvé les principes du travail en partenariat avec le secteur des sciences de la vie pour le bien des patients.

Il peut être à la mode de critiquer l'industrie du médicament, mais il ne faudrait pas être trop rapide pour critiquer le bon travail effectué pour aider les gens à vivre en meilleure santé.

Quelle ironie de la part de l'industrie pharmaceutique. Parler des codes de pratique, de règles strictes et de consignes de pratique strictes comme panacée à une industrie qui est la pire de toutes les industries pour enfreindre de routine la loi d'une manière si générale quelle en devient du crime organisé résultant en la mort de gens innocents en nombres gigantesques ! Ce ne sont pas que des faux remèdes, c'est là une plaisanterie colossale. Après avoir donné un cours à une réunion de *Prescrire* à Paris, en janvier 2013, sur le crime envahissant l'industrie pharmaceutique[12], j'ai eu un entretien avec Alain Braillon qui m'a inspiré pour terminer mon livre avec une caricature.

Je n'aime pas que Gøtzsche dise que l'industrie du médicament est similaire à la pègre
Pourquoi donc ?
Nous ne sommes pas si mauvais ; ils ont tué beaucoup plus de gens que nous !

NOTES

Chapitre 1

1. Tobacco companies expand their épidémie of death. *Lancet*, 2011 ; 377:528.

2. Diethelm RA., Rielle J.C., et McKee M. The whole truth and nothing but the truth? The research that Philip Morris did not want you to see. *Lancet*, 2005 ; 366:86-92.

3. Tanne J.H. Drug advertisements in US paint a “black and white scénario“. *BMJ*, 2007;334:279.

4. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. London : Routledge 8c Kegan Paul, 1984.

5. Almashat S., Preston C., Waterman T., et autres. Rapidly increasing criminal and civil monetary penalties against the pharmaceutical industry : 1991 to 2010. *Public Citizen*, 16 décembre 2010.

6. Straarup B. [Good treatment - then hotels are no. 1]. *Berlingske Tidende*, 25 novembre 2005.

7. Harris G. Drug makers seek to mend their fractured image. *New York Times*, 8 juillet 2004.

8. Brody H. *Hooked : ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman 8c Littlefield, 2008.

Chapitre 2

1. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., et autres. Antioxidant suppléments for prévention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane DataBase Syst Rev*, 2008; 2 : CD007176.

2. Knaus H. Corporate profile, Ciba Geigy : pushing pills and pesticides. *Multinational Monitor*, 1993. [En ligne] http://multinationalmonitor.org/hyper/ issues/1993/04/mm0493_ll.html (consulté le 10 juillet 2012).

3. Dunne M., Flood M., et Herxheimer A. Clioquinol : availability and instructions for use. *J Antimicrob Chemother*, 1976; 2: 21-29.

4. Hansson O. *Arzneimittel-Multis und der SMON-Skandal*. Berlin: Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, 1979.

5. Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., et autres. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-ll-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff MeetMayo Clin,* 1949; 24:181-197.

6. Pearce N. *Adverse Reactions : the fenoterol story.* Auckland : Auckland University Press, 2007.

7. Gøtzsche PC. *Mammography Screening: truth, lies and controversy.* London: Raddiffe Publishing, 2012.

8. Michaëls D. *Doubt is their Product.* Oxford: Oxford University Press, 2008.

9. Smith S.M., Schroeder K. et Fahey T. Over-the-counter (OTC) médications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev,* 2008; 1: CD001831.

10. Tomerak A.A.T., Vyas H.H.V., Lakhanpaul M., et autres. Inhaled beta2-agonists for non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev,* 2005 ; 3: CD005373.

11. Wilkinson E.A.J., et Hawke C.C. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev,* 1998; 4 : CD001273 (updated in 2010).

12. Husain S.L. Oral zinc sulphate in leg ulcers. *Lancet,* 1969 ; 1 ; 1069-1071.

13. Andersen L.A., et Gøtzsche P.C. Naproxen and aspirin in acute musculoskeletal disorders : a double-blind, parallel study in sportsmen. *Pharmatherapeutica,* 1984;3:535-541.

14. Jorgensen F.R., Gøtzsche P.C., Hein P., et autres. [Naproxen (Naprosyn) and mobilization in the treatment of acute ankle sprains]. *Ugeskr Loeger,* 1986 ; 148 : 1266-1268.

15. Allen C., Glasziou P., et Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful évaluation. *Lancet,* 1999; 354:1229-1233.

16. Gøtzsche P.C. Bias in double-blind trials. *Dan Med Bull,* 1990 ; 37: 329-336.

17. Gøtzsche P.C. Sensitivity of effect variables in rheumatoid arthritis : a meta-analysis of 130 placebo controlled NSAID trials. J Clin *Epidemiol,* 1990; 43: 1313-1318.

18. Gøtzsche P.C. Review of dose-response studies of NSAIDs in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull,* 1989 ; 36: 395-399.

19. Lopez B.L., Flenders P., et Davis-Moon L. Clinically significant différences in the visual analog pain scale in acute vasoocdusive sickle cell crisis. *Hemoglobin,* 2007;31:427-432.

20. Gøtzsche P.C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Evidence.* 2004; 12:1702-1710.

21. Rost P. *The Whistleblower: confessions ofa healthcare hitman.* New York:

Soft Skull Press. 2006.

22. Abraham J. *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry.* London : UCL Press, 1995.

23. Henry D., Lim L.L., Garcia Rodriguez L.A., et autres. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ,* 1996; 312:1563-1566.

24. Virapen J. *Side Effects : death.* College Station : Virtualbookworm.com Publishing, 2010**.**

25. Joyce C., et Lesser F. Opren deaths kept secret, admits Lilly. *New Sci,* 1985 ; 107 : 15-16.

26. Cotter J. New restrictions on celecoxib (Celebrex) use and the withdrawal of valdecoxib (Bextra). CMAJ, 2005; 172:1299.

Chapitre 3

1. [En ligne] http://en.wikiquote.org/wiki/William_Osler (consulté le 30 août 2012).

2. Kelton E. More drug companies to pay billions for fraud. join the “dishonor roll” after Abbott settlement. *Forbes,* 10 mai 2012.

3. *PhRMA Code on Interactions with Healthcare Professionals - Signatory Companies.*[En ligne] www.phrma.org/sites/default/files/108/signatory_companies_ phrma_code_061112.pdf (consulté le 25 juin 2012).

4. Advertisement for Philip Morris International. *Berlingske,* 14 mars 2004.

5. Rost P. *The Whistleblower : confessions of a Healthcare hitman.* New York: Soft Skull Press. 2006.

6. Rockoff J.D., et Matthews C M. Pfizer settles fédéral bribery investigation. *Wall Street Journal,* 7 août 2012.

7. Reuters. *Factbox - The 20 largest pharmaceutical companies, 26* mars 2010.

8. Corporate Crime in the ‘90s: the top 100 corporate criminals of the 1990s. *Multinational Monitor,* juillet-août 1999; 20 (7,8).

9. Barboza D. Tearing down the façade of “Vitamins Inc.". *New York Times,* 10 octobre 1999.

10. F. *Hoffmann-La Roche and BASF Agréé to Pay Record Criminal Fines for Participating in International Vitamin Cartel.* US Department of Justice, 20 mai 1999.

11. Mathiason N. Blowing the final whistle. *The Guardian,* 25 novembre 2001.

12. Braithwaite J. *Corporate Crime in the PharmaceuticalIndustry.* London : Routledge & Kegan Paul, 1984.

13. Bobst E.H. *Bobst: the autobiography ofa pharmaceutical pioneer.* New York: David McKay Company, 1973.

14. Bruun K. International drug control and the pharmaceutical industry. Dans R. Cooperstock, editor, *Social Aspects of the Medical Use of Psychotropic Drugs.* Toronto : Addiction Research Foundation of Ontario. Papers presented at the International Symposium on Alcohol and Drug Research, 1973. Department of National Health and Welfare, 1974.

15. Nielsen M., Hansen E.H., et Gøtzsche P.C. What is the différence between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazépines and sélective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction,* 2012 ; 107:900-908.

16. Healy D. *Let Them Eat Prozac.* New York: New York University Press, 2004.

17. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004-05.* [En ligne] www.publkations.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf (consulté le 26 avril 2005).

18. Abramson J. *Overdo $ed America: the broken promise of American medicine.* New York: Harper Collins, 2004.

19. Angell M. *The Truth about the Drug Companies : how they deceive us and what to do about it.* New York: Random House, 2004.

20. Kassirer J.P. On *the Take:how medicine'scomplicitywith bigbusmesscan endanger your Health.* Oxford: Oxford University Press, 2005.

21. Mundy A. *Dispensing with the Truth.* New York: St. Martin's Press. 2001.

22. Petersen M. *Our Daily Meds.* New York: Sarah Crichton Books, 2008.

23. Gøtzsche P.C. Big pharma often commits corporate crime, and this must be stopped. *BMJ,* 2012 ; 345 : e8462.

24. Gøtzsche P.C. Corporate crime in the pharmaceutical industry is common, serious and répétitive. [En ligne] www.cochrane.dk/research/corporatecrime/ Corporate-crime-long-version.pdf (consulté le 20 décembre 2012).

25. Pfizer agréés record fraud fine. BBC News, 2 septembre 2009.

26. Tanne J.H. Pfizer pays record fine for off-label promotion of four drugs. *BMJ,* 2009;339:b3657.

27. Evans D. Big pharma's crime spree. *Bloomberg Markets,* décembre 2009:72-86.

28. United States Department of Justice. *Novartis Pharmaceuticals Corp. to PayMore than $420 million to Résolve Off-Label Promotion and Kickback Allégations,* 30 septembre 2010.

29. SourceWatch. *Sanofi-Aventis,* 23 janvier 2011. [En ligne] www.sourcewatch.org/ index, php ?title »Sanofi-Aventis (consulté le 19 juin 2012).

30. Aventis to pay$95 million to settle fraud charge. AFP, 28 mai 2009.

31. Rabiner S. Glaxo $3B fine largest healthcare fraud settlement in history? *FindLaw,* 10 novembre 2011.

32. United States Department of Justice. *GlaxoSmithKline to Plead Guilty and Pay$3 billion to Résolve Fraud Allégations and Failure to Report Safèty Data,* 2 juillet 2012.

33. Thomas K., et Schmidt M.S. Glaxo agréés to pay $3 billion in fraud settlement. *New York Times,* 2012 juillet 2.

34. Wilson D. Ex-Glaxo executive is charged in drug fraud. *New York Times,* 9 novembre 2010.

35. Khan H., et Thomas P. Drug giant AstraZeneca to pay $520 million to settle fraud case. ABC News. 27 avril 2010.

36. Tanne J.H. AstraZeneca pays$520m fine for off-label marketing. *BMJ,* 2010; 340:c2380.

37. Doshi P. Neuraminidase inhibitors : the story behind the Cochrane review. *BMJ,* 2009;339:b5164.

38. Cohen D. Complications: tracking down the data on oseltamivir. *BMJ,* 2009; 339:b5387.

39. Cohen D., et Carter P. WHO and the pandémie flu “conspiracies". *BMJ,* 2012 ; 340:c2912.

40. Willman D. Relenza: official asks if one day less of flu is worth it. *Los Angeles Times,* 20 décembre 2000.

41. Epstein H. Flu waming : beware the drug companies ! *New York Review ofBooks,* 11 avril 2001.

42. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., et autres. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev,* 2012 ; 1 : CD008965.

43. Rennie D. Guarding the guardians : a conférence on éditorial peer review. *JAMA,* 1986;256:2391-2392.

44. Doshi P., Jefferson T., et Del Mar C. The impérative to share dinical study reports: recommendations from the Tamiflu expérience. *PLoSMed,* 2012; 9: el001201.

45. O’Dowd A. Response to swine flu was “unjustified”, says Council of Europe. *BMJ,* 2012; 340: c3033.

46. Gatzsche P.C. European govemments should sue Roche and prescribers should boycott its drugs. *BMJ,* 2012 ; 345 : e7689.

47. Cohen D. Search for évidence goes on. *BMJ,* 2012 ; 344 : e458.

48. Ark. judge fines Johnson 8t Johnson more than $1.1B in Risperdal case. CBS/ AP, 11 avril 2012.

49. Harris G. Research center tied to drug company. *New York Times,* 25 novembre 2008.

50. Kelton E. J8d needs a cure : new CEO allegedly had links to fraud. *Fortes,* 17 avril 2012.

51. Silverman E. Merck to pay $670 million over Medicaid fraud. *Pharmalot,* 7 février 2008.

52. Reuters. The largest pharma fraud whistleblower case in U.S. history totaling$1.4 billion. 15 janvier 2009.

53. Anonyme. Abbott Labs to pay $1.5 billion more for Medicaid fraud. 8 mai 2012. [En ligne] http://somd.com/news/headlines/2012/15451.shtml (consulté le 19 juin 2012).

54. Roehr B. Abbott pays $1.6bn for promoting off label use of valproic acid. *BMJ,* 2012;344:e3343.

55. Bames K. Sanofi slammed by FDA over failure to act on Ketek fraud. *Outsourting, 25* octobre 2007.

56. Ross D.B. The FDA and the case of Ketek. N *Engl J Med,* 2007; 356: 1601-1604.

57. Soreth J., Cox E., Kweder S., et autres. Ketek - the FDA perspective. *N Engl J Med,* 2007; 356:1675-1676.

58. Ketek Official FDA information, side effects and uses. [En ligne] www.drugs.com/pro/ketek.html (consulté le 18 novembre 2012).

59. Russell J. Johnson & Johnson feels pain of $75m bribery fines. *The Telegraph,* 9 avril 2011.

60. Pringle E. Eli Lilly hides data: Zyprexa, Evista, Prozac risk. *Conspiracy Planet.* [En ligne] www.conspiracyplanet.com/channel.cfm ?channelid-55&contentid =4181&page=2 (consulté le 28 juin 2012).

61. Clinard M.B., et Yeager P.C. *Corporate Crime.* New Brunswick: Transaction Publishers, 2006.

62. Harris G. As doctors write prescriptions, drug company writes a check. *New York Times,* 2004 juin 27.

63. Lane C. Bad medicine : GlaxoSmithKline s fraud and gross négligence. *Psychology Today,* 7 janvier 2011.

64. Silverman E. Glaxo to pay$750M for manufacturing fraud. *Pharmalot,*26 octobre 2010.

65. Wikipedia. GlaxoSmithKline. [En ligne]

http://en.wikipedia.org/wiki/GlaxoSmithKline (consulté le 20 juin 2012).

66. Carpenter G. Italian doctors face charges over GSK incentive scheme. Over 4000 doctors are alleged to hâve received cash, gifts, and prizes to encourage them to prescribe GSK products. *Lancet,* 2004 ; 363:1873.

67. Company news; drug maker agréés to pay $175 million in lawsuit. *New York Times,* 7 février 2004.

68. Prescription generics 8t patent management. *Strategies in the Pharmaceutical Industry 2004,* 29 novembre 2004.

69. Relman A.S., et Angell M. America's other drug problem : how the drug industry distorts medicine and politks. *The New Republic,* 16 décembre 2002: 27-41.

70. Jack A. Legal tactics to delay launch of generic drugs cost Europe €3bn. *BMJ,* 2008;337:1311.

71. Tanne J.H. Bristol-Myers Squibb made to pay$515 m to settle US law suits. *BMJ,* 2007;335:742-743.

72. Anonyme. Bristol-Myers will settle antitrust charges by U S. *New York Times,* 8 mars 2003.

73. Avorn J. *Powerful Medicines : the benefits, risks, and costs of prescription drugs.* New York: Vintage Books, 2005.

74. European Commission. *Antitrust : Commission fines Lundbeck and other pharma companies for delaying market entry of generic medicines.* Press release, 19 juin 2013.

75. Abelson R. Whistle-blower suit says device maker generously rewards doctors. *New York Times,* 24 janvier 2006.

76. Poses R.M. Medtronic settles, yet again. Blog post. *Health Care Renewal,* 15 décembre 2011. [En ligne] http://hcrenewal.blogspot.co.nz/2011/12/ medtronic-settles-yet-again.html (consulté le 10 juillet 2013).

77. Tanne J.H. US companies are fined for payments to surgeons. *BMJ,* 2007 ; 335 : 1065.

78. Harris G., et Pear R. Drug maker's efforts to compete in lucrative insulin market are under scrutiny. *New York Times,* 28 janvier 2006.

79. Abelson R. How Schering manipulated drug prices and Medicaid. *New York Times,* 2004 juillet 31.

80. Harris G. Drug makers settled 7 suits by whistle-blowers, group says. *New York Times,* 6 novembre 2003.

81. OxyContin's déception costs firm S634M. CBS News. 10 mai 2007.

82. Zee A van. The promotion and marketing of OxyContin : commercial

triumph, public health tragedy. *Am J Publ Health.* 2009 ; 99: 221-227.

83. Wordsworth M. Deadly épidémie fears over common painkiller. ABC News, 14 novembre 2012.

84. Kendall B. Court backs crackdown on drug officiais. *Wall Street Journal,* 2010 juillet 27.

85. Tansey B. Huge penalty in drug fraud : Pfizer settles felony case in Neurontin off-label promotion. *San Francisco Chronicle,* 14 mai 2004.

86. Collier J. Big pharma and the UK government. *Lancet,* 2006 ; 367: 97-98.

87. Ferner R.E. The influence of big pharma. *BMJ,* 2005 *;* 330: 857-858.

88. Smith R. Curbing the influence of the drug industry: a British view. *PLoS Med,* 2005;2:e241.

89. Moynihan R. Officiais reject daims of drug industry's influence. *BMJ,* 2004 ; 329:641.

90. Goldacre B. *BadPharma.* London: Fourth Estate, 2012.

91. Free Online Law Dictionary. Organized crime. [En ligne] http://legal-dictionary.thefreedictionary.com/Organized-i-Crime (consulté le 2 décembre 2012).

92. *Peter* Rost. Blog. [En ligne] http://peterrost.blogspot.dk (consulté le 26 juin 2012).

93. Almashat S., Preston C., Waterman T., et autres. Rapidly increasing criminal and civil monetary penalties against the pharmaceutical industry: 1991 to 2010. *Public Citizen,* 16 décembre 2010.

94. Almashat S., et Wolfe S. Pharmaceutical industry criminal and civil penalties : an update. *Public Citizen,* 27 septembre 2012.

Chapitre 4

1. Arroll B., Elley C.R., Fishman T., et autres. Antidepressants versus placebo for dépréssion in primary care. *Cochrane DataBase Syst Rev,* 2009 ; 3 : CD007954.

2. Hröbjartsson A., et Gøtzsche P.C. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med,* 2001 ; 344 : 1594-602.

3. Hröbjartsson A., et Gøtzsche P.C. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane DataBase Syst Rev,* 2010; 1: CD003974.

4. Blumenthal D.S., Burke R., et Shapiro A.K. The validity of "identical matching placebos". *Arch Gen Psychiatry,* 1974 ; 31:214-215.

5. Gøtzsche P.C. Believability of relative risks and odds ratios in abstracts : cross-sectional study. *BMJ,* 2006 ; 333: 231-234.

6. Hrôbjartsson A., Thomsen A.S., Emanuelsson F., et autres. Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ,* 2012 ; 344 : elll9.

7. Angell M. *The Truth about the Drug Companies : how they deceive us and what to do about it.* New York: Random House, 2004.

8. Moynihan R., et Cassels A. *Selling Sickness : how the world's biggest pharmaceutical companies are tuming us all into patients.* New York: Nation Books, 2005.

9. Healy D. *Let Them Eat Prozac.* New York: New York University Press, 2004.

10. Randomised trial of cholestérol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet,* 1994 ; 344 : 1383-1389.

11. Stead L.F., Bergson G., et Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane DataBase Syst Rev,* 2008; 2 : CD000165.

12. Taylor F., Ward K., Moore T.H.M., et autres. Statins for the primary prévention of cardiovascular disease. *Cochrane DataBase Syst Rev,* 2011 ; 1 : CD004816.

13. Golomb B.A., Evans M A., Dimsdale J.E., et autres. Effects of statins on energy and fatigue with exertion : results from a randomized controlled trial. *Arch Intem Med,* 2012; 172:1180-1182.

14. Moncrieff J., Wessely S., et Hardy R. Active placebos versus antidepressants for dépréssion. *Cochrane DataBase Syst Rev,* 2004 ; 1 : CD003012.

15. Boyd R. A view from the man in the seat opposite. *BMJ,* 1998; 317: 410.

16. Villesen K., et Rottboll E. [Drug industry blocks free research]. *Information,* 3 février 2012.

17. The tightening grip of big pharma. *Lancet,* 2001 ; 357:1141.

Chapitre 5

1. Boseley S. Scandal of scientists who take money for papers ghostwritten by drug companies. *The Guardian,* 7 février 2002.

2. Vandenbroucke J.P. Without new rules for industry-sponsored research, science will cease to exist. *BMJ,* 14 décembre 2005.

3. McHenry L. Biomédical research and corporate interests : a question of academie freedom. *Mens Sana Monographs,* 1" janvier 2008.

4. Brynner R., et Stephens T. *Dark Remedy: the impact ofthalidomide and its revival as a vital medicine.* New York: Perseus Publishing, 2001.

5. Avorn J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs.* New York: Vintage Books, 2005.

6. Medawar C., et Hardon A. *Medicines out of Control? Antidepressants and the conspiracy of goodwill.* Netherlands : Aksant Academie Publishers, 2004.

7. Kassirer J.P. *On the Take:howmedicines complicity with bigbusinesscan endanger your health.* Oxford: Oxford University Press, 2005.

8. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et autres. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N *Engl J Med,* 2007 ; 357 : 2001-2015.

9. Home P.D., Pocock S. J., Beck-Nielsen H., et autres. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - an intérim analysis. N *Engl J Med, 2007 ; 357:*28-38.

10. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et autres. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N *Engl J Med,* 2009; 361: 1045-1057.

11. Serebruany V.L., et Atar D. Viewpoint : Central adjudication of myocardial infarc- tion in outcome-driven dinical trials - common patterns in TRITON, RECORD, and PLATO? *Thromb Haemost,* 2012; 108:412-414.

12. Davidoff F., DeAngelis C.D., Drazen J.M., et autres. Sponsorship, authorship, and accountability. *JAMA,* 2001 ; 286:1232-1234.

13. Nordic Medical Research Councils' HIV Therapy Group. Double-blind dose-response study of zidovudine in AIDS and advanced HIV infection. *BMJ,* 1992 ; 304:13-17.

14. Gerstoft *J.*, Melander H., Bruun J.N., et autres. Altemating treatment with didanosine and zidovudine versus either drug alone for the treatment of advanced HIV infection : the ALTER study. *ScandJ Infect Dis,* 1997; 29:121-128.

15. Getzsche P.C., Hrôbjartsson A., Johansen H.K., et autres. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA,* 2006; 295: 1645-1646.

16. Bassler D., Briel M., Montori V.M., et autres. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects : systematic review and meta-regression analysis. *JAMA,* 2010; 303:1180-1187.

17. Schulman K A., Seils D.M., Timbie J. W., et autres. A national survey of provisions in dinical-trial agreements between medical schools and industry sponsors. *N Engl J Med,* 2002; 347:1335-1341.

18. Mello M.M., Clarridge B.R., et Studdert D.M. Academie medical centers standards for dinical-trial agreements with industry. *N Engl J Med,* 2005 ; 352 : 2202-2210.

19. Meier B. Contracte keep drug research out of reach. *New York Times,* 29 novembre 2004.

20. Steinbrook R. Gag clauses in dinical-trial agreements. *N Engl J Med,* 2005 ; 352 : 2160-2162.

21. Bekelman J.E., Li Y., et Gross C.R Scope and impact of financial conflicts of interest in biomédical research : a systematic review. *JAMA,* 2003 ; 289:454-465.

22. Statistics from the EudraCT database. EMEA/363785/2005.

23. Relman A.S., et Angell M. America's other drug problem : how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic,* 16 décembre 2002: 27-41.

24. Department of Health and Human Services, Office of Inspector General. *Recruitmg Human Subjects: pressures in industry-sponsored clinical research,* juin 2000, OEI-01-97-00195 (consulté le 18 février 2008).

25. Cuatrecasas R Drug discovery in jeopardy. *J Clin Invest,* 2006; 116: 2837-2842.

26. Werkö L. [It is always about the life] [Swedish]. Helsingborg: AB Boktryck, 2000.

27. Boseley S. Junket time in Munich for the medical profession - and it s all on the drug firms. *The Guardian,* 5 octobre 2004.

28. Gagnon M.-A. *The Nature of Capital in the Knowledge-Based Economy: the case of the global pharmaceutical industry* [dissertation]. Toronto : York University, mai

2009.

29. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it.* New York : Random House, 2004.

30. Elliott C. The drug pushers. *The Atlantic Monthly,* avril 2006.

31. Marcovitch H. Editors, publishers, impact factors, and reprint income. *PLoS Med,* 2010; 7: el000355.

32. Bodenheimer T. Uneasy alliance - clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med,* 2000; 342:1539-1544.

33. Rennie D. When evidence isn't : trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy,* 2007 juület: 991-1012.

34. Kesselheim A.S., Robertson C.T., Myers J.A., et autres. A randomized study of how physicians interpret research funding disdosures. N *Engl J Med,* 2012 ; 367:1119-1127.

35. Drazen J.M. Believe the data. *N Engl J Med,* 2012 ; 367:1152-1153.

36. Sun X., Briel M., Busse J.W., et autres. The influence of study characteristics on reporting of subgroup analyses in randomised controlled trials : systematic review. *BMJ,* 2011 ; 342 : dl569.

37. Lenzer J. NIH secrets. *The New Republic,* 10 octobre 2006.

38. Bracken M.B., Shepard M.J., Collins W.F., et autres. A randomized, con-

trolled trial of méthylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Résulte of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med,* 1990; 322:1405-1411.

39. Roberts I.,YatesD.,Sandercock P., et autres. Effectofintravenouscorticosteroids on death within 14 days in 10008 adulte with dinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet,* 2004; 364: 1321-1328.

40. Lenzer J., et Brownlee S. An untold story? *BMJ,* 2008; 336: 532-534.

41. Mintzberg H. Patent nonsense: evidence tells of an industry out of social control. *CMAJ,* 2006; 175: 374.

Chapitre 6

1. Smith R. A ripping yarn of éditorial misconduct. *BMJ,* Group blogs, 21 octobre 2008.

2. Smith R. *The Trouble with Medical Joumals.* London : Royal Society of Medicine, 2006.

3. Schafer A. Biomédical conflicts of interest : a defence of the séquestration thesis - leaming from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethks,* 2004 ; 30:8-24.

4. *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomédical Joumals : writing and editing for biomédical publication,* février 2006. International Committee of Medical Journal Editors website. [En ligne] www.icmje.org (consulté le 23 janvier 2006).

5. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med,* 2005 ; 2 : el38.

6. Smith R., et Roberts I. Patient safety requires a new way to publish dinical trials. *PLoS Clin Trials,* 2006; 1 (1) : e6.

7. Wilkes M.S., Doblin B.H., et Shapiro M.F. Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: experts' assessments. *Ann Intem Med,* 1992; 116: 912-919.

8. Lexchin J., et Light D.W. Commercial influence and the content of medical journals. *BMJ,* 2006; 332:1444-1447.

9. Lundh A., Barbateskovic M., Hrôbjartsson A., et autres. Conflicts of interest at medical journals : the influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue - cohort study. *PLoS Med,* 2010 ; 7 : el000354.

10. Drazen J.M., et Curfman G.D. Financial associations of authors. N *Engl J Med,* 2002;346:1901-1902.

11. Kassirer J. What the *New England Journal of Medicine* did. *BMJ,* 2011; 343: d5665.

12. Horton R. The dawn of McScience. *New York Rev Books,* 2004 ; 51: 7-9.

13. Eaton L. Editor daims drug companies hâve a “parasitic" relationship with journals. *BMJ,* 2005; 330: 9.

14. Handel A.E., Patel S.V., Pakpoor J., et autres. High reprint orders in medical joumals and pharmaceutical industry funding: case-control study. *BMJ,* 2012 ; 344:e4212.

15. Hrôbjartsson A., et Gatzsche P.C. Is the placebo powerless? An analysis of dinical trials comparing placebo with no treatment. N *Engl J Med,* 2001 ; 344 : 1594-1602.

16. Jargensen K.J., Johansen H.K., et Gatzsche P.C. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane DataBase Syst Rev,* 2006 ; 1 : CD004707.

17. Walsh T.J., Pappas P., Winston D.J., et autres. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med,* 2002 ; 346: 225-234.

18. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F., et autres. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med,* 2002;347:408-415.

19. Jorgensen KJ., Johansen H.K., et Getzsche P.C. Flaws in design, analysis and interprétation of Pfizer s antifungal trials of voriconazole and uncritical subséquent quotations. *Trials,* 2006,7: 3.

20. Johansen H.K., et Gøtzsche P.C. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA,* 1999; 282: 1752-1759.

21. Calverley P.M., Anderson JA., Celü B., et autres. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med,* 2007; 356: 775-789.

22. Suissa S., Ernst P., Vandemheen K.L., et autres. Methodological issues in thera- peutic trials of COPD. *EurRespirJ,* 2008; 31:927-933.

23. Bero L.A., Galbraith A., et Rennie D. The publication of sponsored symposiums in medical journals. *N Engl J Med,* 1992; 327:1135-1140.

24. Cho M.K., et Bero LA. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intem Med,* 1996; 124:485-489.

25. Lenzer J. Editor earned over $20m in royalties and $2m in fees from device manufacturer. *BMJ,* 2010 ; 340 : c495.

26. Carragee E.J., Hurwitz E.L., et Weiner B.K. A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery : emerging safety concems and lessons learned. *Spine J,* 2011 ; 11:471-491.

27. Abbasi K. Editor s choice : a tough nut to crack. *BMJ,* 2005 ; 330: 29 janvier.

28. Abramson J. *Overdo Sed America : the broken promise of American medicine.* New York: Harper Collins. 2004.

Chapitre 7

1. Virapen J. *Side Effects : death.* College Station : Virtualbookworm.com Publishing, 2010.

2. Angell M. *The Truth about the Drug Companies : how they deceive us and what to do about it.* New York: Random House, 2004.

3. Abramson J. *Overdo $ed America : the broken promise of American medicine.* New York: Harper Collins, 2004.

4. Wilmshurst P. Academia and industry. *Lancet,* 2000; 356:338-344.

5. Steinman MA., Bero LA., Chren M.M., et autres. Narrative review : the promotion of gabapentin : an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med,* 2006;145:284-293.

6. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry.* London : Routledge & Kegan Paul, 1984.

7. Transparency International. *Global Corruption Report 2006.* [En ügne] www.transparency.org/pubhcations/ga (consulté le 8 février 2008).

8. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004-05,* 2005. [En ligne] www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf (consulté le 26 avril 2005).

9. Chren M.M., et Landefeld C.S. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA,* 1994 ; 271: 684-689.

10. WazanaA. Physicians and the pharmaceutical industry:is a gift ever just a gift? *JAMA,* 2000; 283:373-380.

11. Grill M. *Kranke Geschäfte: »vie die Pharmaindustrie uns manipuliert.* Hamburg: Rowohlt Verlag, 2007.

12. Mundy A. *Dispensing with the Truth.* New York: St. Martin's Press, 2001.

13. Avom J. *PowerfuI Medicines: the beneflts, risks and costs of prescription drugs.* New York: Vintage Books, 2005.

14. Kassirer J.P. *On the Take:how medicine's complicity with bigbusinesscan endanger your health.* Oxford: Oxford University Press, 2005.

15. Gale E.A. Conflicts of interest in guideline panel members. *BMJ,* 2011; 343: d5728.

16. Boseley S. Drug Arms using backdoor tactics to boost sales, report reveals. *The Guardian,* 23 septembre 2011.

17. Lenzer J. Whistleblower removed from job for talking to the press. *BMJ,* 2004 ; 328:1153.

18. Elliott C. The drug pushers. *The Atlantic Monthly,* avril 2006.

19. Palo J. Why did my colleagues turn to crime? *BMJ,* 2004; 328:1083.

20. Applegate W.B., Furberg C.D., Byington R.P., et autres. The Multicenter Isradipine Diuretic Atherosderosis Study (MIDAS). *JAMA,* 1997 ; 277: 297.

21. Harris G. As doctors write prescriptions, drug company writes a check. *New York Times,* 27 juin 2004.

22. Elkjær B., Rebouh D., Jensen J., et autres. [See if your doctor is in industry's pocket]. *Ekstra Bladet,* 24 juin 2010.

23. Editorial. [The greedy doctors]. *Ekstra Bladet,* 24 juin 2010.

Chapitre 8

1. Danish National Board of Health. [List of permissions for physicians and dentists]. [En ligne] http://ext.laegemiddelstyrelsen.dk/tilladelselaegertan- dlaeger/tilladelse_laeger_tandlaeger_full_soeg.asp ?vis=hele (consulté en novembre 2010).

2. Gagnon M.-A. Corporate influence over dinical research : considering the alternatives. *Rev Prescrire,* 2012 ; 32: 311-314.

3. Light D.W., et Lexchin J.R. Pharmaceutical research and development : what do we get for all that money? *BMJ,* 2012 ; 344 : e4348.

4. Derry C.J., Derry S., et Moore R.A. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev,* 2012 ; 2 : CD008615.

5. Tfelt-Hansen P.C. Unpublished clinical trials with sumatriptan. *Lancet,* 2009 : 374:1501-1502.

6. Tfelt-Hansen P., et Hauchildt Juhl H. [Treatment of migraine with triptans - a commented foreign health technology assessment]. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen, 2008.

7. Spielmans G.I., et Parry P.I. From evidence-based medicine to marketing-based medicine: evidence from internal industry documents. *Bioethical Inquiry,* 2010. DOI10.1007/s11673-010-9208-8.

8. Grill M. *Kranke Geschàfte: wie die Pharmaindustrie uns manipuliert.* Hamburg: Rowohlt Verlag, 2007.

9. Sox H.C., et Rennie D. Seeding trials : just say "no". *Ann Intem Med,* 2008 ; 149 : 279-280.

10. Harris G. As doctors write prescriptions, drug company writes a check. *New York Times,* 27 juin 2004.

11. Andersen M., Kragstrup J., et Sondergaard J. How conducting a dinical trial affects physicians' guideline adhérence and drug preferences. *JAMA*, 2006 ; 295 : 2759-2764.

12. Psaty B.M., et Rennie D. Clinical trial investigators and their prescribing patterns : another dimension to the relationship between physician investigators and the pharmaceutical industry. *JAMA*, 2006; 295: 2787-2790.

13. Nielsen H.L. *Linking Healthcare: an inquiry into the changing performances of web-based technology for asthma monitoring* [PhD dissertation]. Copenhagen Business School, Department of Organization and Industrial Sociology, 2005.

14. Jackson T. Are you being duped? *BMJ*, 2001 ; 322:1312.

15. Kassirer J.P. *On the Take: how medicine's complicity with bigbusiness can endanger your health.* Oxford : Oxford University Press, 2005.

16. Abramson J. *OverdoSed America.* New York: Harper Collins, 2004.

17. Henry D., Doran E., Kerridge I., et autres. Ties that bind: multiple relationships between clinical researchers and the pharmaceutical industry. *Arch Intem Med*, 2005;165:2493-2496.

18. Boseley S. Junket time in Munich for the medical profession - and it's all on the drug firms. *The Guardian*, 5 octobre 2004.

19. Abelson R. Whistle-blower suit says device maker generously rewards doctors. *New York Times*, 24 janvier 2006.

20. Thompson M., et Heneghan C. *BMJ* open data campaign : time to move the debate forward. *BMJ*, 2012 ; 345: 25.

21. Godlee F. Open letter to Roche about oseltamivir trial data. *BMJ*, 2012 ; 345 : e7305.

22. Moore J. Medical device payments to doctors draw scrutiny. *Star Tribune*, 8 septembre 2008.

23. Lenzer J. Doctors group files legal charges against nine French doctors over competing interests. *BMJ*, 2009; 338:1408.

24. Moynihan R. Key opinion leaders, independent experts of drug représentatives in disguise? *BMJ*, 2008; 336:1402-1403.

25. Steinman M.A., Bero LA., Chren M.M., et autres. Narrative review : the promotion of gabapentin : an analysis of internal industry documents. *Ann Intem Med*, 2006;145:284-293.

26. [Guidelines for the requirement of physicians and dentists to get permission to be connected to a drug company]. Copenhagen : Sundhedsstyrelsen, 28 juin 2011.

27. Boseley S. Scandai of scientists who take money for papers ghostwritten by drug companies. *The Guardian*, 7 février 2002.

28. Elliott C. Pharma goes to the laundry: public relations and the business of medical éducation. *Hastings Cent Rep,* 2004; 34:18-23.

29. Brownlee S. *Overtreated: why too much medicine is making us sicker and poorer.* New York: Bloomsbury, 2007.

30. Bowman M A., et Pearle D.L. Changes in drug prescribing patterns related to commercial company funding of continuing medical éducation. *J Contin Educ Health Prof,* 1988; 8:13-20.

31. Bowman MA. The impact of drug company funding on the content of continuing medical éducation. *Möbius,* 1986 ; 6: 66-69.

32. Moynihan R. Doctors' éducation : the invisible influence of drug company spon- sorship. *BMJ,* 2008; 336: 416-417.

33. Burton B., et Rowell A. *Disease Mongering.* SpinWatch, 2003. [En ligne] www. spin watch.org/component/content/article/47-pharma-industry/29-disease-mongering (consulté le 11 novembre 2012).

34. Key Opinion Leaders Europe. Conférence announcement. *SMI,* 15-16 juin 2009.

35. Can I buy you a dinner? Pharmaceutical companies increasingly use doctors' talks as sales pitches. Août 2005. [En ligne] www.worstpills.org (consulté en août 2005).

36. Wilmshurst P. Academia and industry. *Lancet,* 2000; 356:338-344.

37. Carlat D. Dr drug rep. *New York Times,* 25 novembre 2007.

38. Fugh-Berman A., et Ahari S. Following the script : how drug reps make friends and influence doctors. *PLoS Med,* 2007 ; 4 : el50.

39. Blum A., Solberg E., et Wolinsky H. The Surgeon Générais report on smoking and health 40 years later: still wandering in the desert. *Lancet,* 2004; 363: 97-98.

40. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., et autres. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA,* 2002 ; 288:321-333.

41. Avorn J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs.* New York: Vintage Books, 2005.

42. Clark J. A hot Bush for big pharma. *BMJ,* 2003 ; 327:400.

43. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry.* Lanham : Rowman & Littlefield, 2008.

44. Petersen M. *Our Daily Meds.* New York: Sarah Crichton Books, 2008.

45. Wise J. European drug agency criticises Roche for failing to report adverse

reactions and patient deaths. *BMJ,* 2012; 344: e4344.

Chapitre 9

1. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry.* Lanham : Rowman & Littlefield, 2008.

2. Gøtzsche P.C. Bias in double-blind trials (thesis). *Dan Med Bull,* 1990; 37: 329-336.

3. Gøtzsche P.C. Methodology and overt and hidden bias in reports of 1% double-blind trials of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Controlled Clin Trials,* 1989; 10:31-56 (amendaient : 356).

4. Bero LA., et Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. *Int J Tech Assessm Health Care,* 1996 ; 12: 209-237.

5. Safer D. J. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Ment Dis,* 2002 ; 190:583-592.

6. Melander H., Ahlqvist-Rastad J., Meijer G., et autres. Evidence b(i)ased medicine - sélective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ,* 2003 ; 326:1171-1173.

7. McGauran N., Wieseler B., Kreis J., et autres. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials,* 2010; 11:37.

8. Boutron I., Dutton S., Ravaud P., et autres. Reporting and interprétation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA,* 2010; 303:2058-2064.

9. Gøtzsche P.C. Meta-analysis of grip strength : most common, but superfluous variable in comparative NSAID trials. *Dan Med Bull,* 1989; 36:493-495.

10. Gøtzsche P.C. Patients' preference in indomethacin trials : an overview. *Lancet,* 1989; i: 88-91.

11. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry.* London : Routledge 8t Kegan Paul, 1984.

12. Bero L., Oostvogel F., Bacchetti P., et autres. Factors associated with flndings of published trials of drug-drug comparisons : why some statins appear more efflcacious than others. *PLoS Med,* 2007; 4: el84.

13. Kelley C., Helfand M., Good C., et autres. Drugclass review. Hydroxy-mehylglu-taryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins). Décembre 2002. [En ligne] www.pbm.va.gov/reviews/hmgstatins04-09-03.pdf (consulté le 11 novembre 2012).

14. Lundh A., Sismondo S., Lexchin J., et autres. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev,* 2012 ; 12 : MR000033.

15. Heres S., Davis J., Maino K., et autres. Why olanzapine beats rispéridone, rispéridone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine : an exploratory

analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry,* 2006 ; 163:185-194.

16. Moffatt B., et Elliott C. Ghost marketing. *Perspect Biol Med,* 2007 ; 50:18-31.

17. Rennie D. When evidence isn't: trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy,* juillet 2007:991-1012.

18. Healy D., et Cattell D. Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics. *Br J Psychiatry,* 2003 ; 183: 22-27.

19. Sismondo S., et Nicholson S.H. Publication planning 101: a report. *J Pharm Pharmaceut Sci,* 2009; 12: 273-279.

20. Gøtzsche P.C., Hröbjartsson A., Johansen H.K., et autres. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med,* 2007 ; 4 : el9.

21. Yank V., Rennie D. Disdosure of researcher contributions: a study of original research articles in *The Lancet. Ann Intem Med,* 1999; 130:661-670.

22. Flanagin A., Carey LA., Fontanarosa P.B., et autres. Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical joumals. *JAMA,* 1998;280:222-224.

23. Healy D. Shaping the intimate : influences on the expérience of everyday nerves. *Soc StudSci,* 2004; 34: 219-245.

24. Petersen M. *Our Daily Meds.* New York : Sarah Crichton Books, 2008.

25. Zuger A. How tightly do ties between doctor and drug company bind ? *New York Times, Tl* juin 2004.

26. Avom J., Chen M., et Hartley R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med,* 1982 ; 73: 4-8.

27. Prosser H., Almond S., et Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs - the importance of who says what. *Fam Pract,* 2003; 20:61-68.

28. Henry D., Doran E., Kerridge I., et autres. Ties that bind : multiple relationships between dinical researchers and the pharmaceutical industry. *Arch Intem Med,* 2005;165:2493-2496.

29. Campbell E.G., Gruen R.L., Mountford J., et autres. A national survey of physi- cian-industry relationships. N *Engl J Med,* 2007 ; 356:1742-1750.

30. Gagnon M.-A., et Lexchin J. The cost of pushing pills : a new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States. *PLoS Med,* 2008 ; 5 : el.

31. Harris G. As doctors Write prescriptions, drug company writes a check. *New York Times,* 27 juin 2004.

32. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it.* New York: Random House, 2004.

33. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry : is a gift ever just a gift ? *JAMA.* 2000; 283:373-380.

34. Ziegler M.G., Lew P., et Singer B.C. The accuracy of drug information from pharmaceutical sales représentatives. *JAMA,* 1995; 273:1296-1298.

35. Steinman M.A., Harper G.M., Chren M.M., et autres. Characteristics and impact of drug detailing for gabapentin. *PLoS Med,* 2007 ; 4 : el34.

36. Blumenthal D. Doctors and drug companies. N *Engl J Med,* 2004 ; 351 : 1885-1890.

37. Chren M.M., et Landefeld C.S. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA,* 1994 ; 271: 684-689.

38. Orlowski J.P., et Wateska L. The effects of pharmaceutical firm enticements on physician prescribing patterns. There s no such thing as a free lunch. *Chest,* 1992; 102: 270-273.

39. Morgan S.G., Bassett K.L., Wright J.M., et autres. "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ,* 2005; 331: 815-816.

40. Johansen H.K., et Gøtzsche P.C. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA,* 1999; 282: 1752-1759.

41. Jorgensen K.J., Johansen H.K., et Gøtzsche P.C. Flaws in design, analysis and interprétation of Pfizer's antifungal trials of voriconazole and uncritical subsé-quent quotations. *Trials,* 2006; 7:3.

42. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angio- tensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-LoweringTreatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA, 2002; 288: 2981-2997.

43. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy, et autres. Effectiveness of antipsy-chotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med,* 2005; 353: 1209-1223.

44. Jones P.B., Barnes T.R., Davies L., et autres. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia : Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry,* 2006; 63:1079-1087.

45. Woo W.W.K., Man S.-Y., Lam P.K.W., et autres. Randomized double-blind trial comparing oral paracétamol and oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury. Ann *Emerg Med,* 2005 ; 46:352-361.

46. Villanueva P., Peirô S., Librero *1,* et autres. Accuracy of pharmaceutical

adver- tisements in medical journals. *Lancet, 2003* ; 361: 27-32.

47. Wilkes M.S., Doblin B.H., et Shapiro M.F. Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: experts- assessments. Ann *Intem Med.* 1992; 116: 912-919.

48. Jorgensen A.W., Hilden J., et Gøtzsche P.C. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs : systematic review. *BMJ,* 2006; 333: 782-785.

49. Malhotra D. Pharmaceutical lies. *BMJ,* 28 octobre 2006.

50. Spurling G.K., Mansfield P.R., Montgomery B.D., et autres. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med,* 2010; 7 : el000352.

51. Bowman MA., et Pearle D.L. Changes in drug prescribing patterns related to commercial company funding of continuing medical éducation. *J Contin Educ Health Prof,* 1988; 8:13-20.

52. Bowman M.A. The impart of drug company funding on the content of continuing medical éducation. *Màbius,* 1986;6:66-69.

53. Can I buy you a dinner? Pharmaceutical companies increasingly use doctors' talks as sales pitches. Août 2005 [En ligne] www.worstpills.org (consulté en août 2005).

54. Tramèr M.R., Reynolds D.J., Moore R.A., et autres. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis : a case study. *BMJ,* 1997 ; 315:635-640.

55. Aspinall R.L., et Goodman N.W. Déniai of effective treatment and poor quality of dinical information in placebo controlled trials of ondansetron for postope- rative nausea and vomiting: a review of published trials. *BMJ,* 1995; 311: 844-846.

56. Carlisle J., et Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev,* 2006; 3 : CD004125.

57. Carlisle J.B. A meta-analysis of prévention of postoperative nausea and vomiting: randomised controlled trials by Fujii *et al.* compared with other authors. *Anaesthesia,* 2012 ; 67:1076-1090. i

58. Does anesthesiology hâve a problem ? Final version of report suggests Fujii will take retraction record, with 172. *Retraction Watch,* 3 juillet 2012.

59. Boseley S. Junket time in Munich for the medical profession - and it's all on the drug firms. *The Guardian,* 5 octobre 2004.

60. Studdert D.M., Mello M.M., et Brennan T.A. Financial conflicts of interest in physicians' relationships with the pharmaceutical industry - self-regulation in the shadow of fédéral prosecution. *N Engl J Med,* 2004 ; 351:1891-1900.

61. Kassirer J. P. *On the Take : how medicine 's complicity with bigbus iness can endanger your health.* Oxford : Oxford University Press, 2005.

62. Smith R. *The Trouble with Medical Joumals.* London : Royal Society of Medicine, 2006.

63. Heissel A. (“The bomb" has been defused). *Dagens Medicin,* 4 février 2011.

64. Graudal N., et Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologie agents on radiographie progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum,* 2010; 62: 2852-2863.

65. Tanne J.H. FDA approves prostate cancer “vaccine" treatment. *BMJ,* 2012; 340 : 998.

66. Hodi F.S., O’Day S.J., McDermott D.F., et autres. Improved survival with ipili- mumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med,* 2010; 363: 711-723.

67. Andersen N.V. [Drug with trivial effect]. *Politiken,* 5 février 2012.

68. Rasmussen L.I. ["How can Henrik Dibbern believe that I have interests in the company?’] *Ugeskr Loeger,* 2012 ; 174: 248-249.

69. Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. *J Clin Invest,* 2006; 116: 2837-2842.

70. Sullivan R., Peppercorn J., Sikora K., et autres. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol,* 2011 ; 12: 933-980.

71. Getzsche P.C., et Johansen H.K. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmenta- tion therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev,* 2010; 7: CD007851.

72. Jensen J.H., et Korsgaard P. [We would drop chemotherapy and enjoy life]. *Ekstra Bladet,* 16 mars 2012.

73. Dreier J. [Chemotherapy or not?]. *Danish Cancer Society,* 19 mars 2012.

74. Slevin M.L., Stubbs L., Plant H.J., et autres. Attitudes to chemotherapy: compa- ring views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ,* 1990; 300:1458-1460.

75. Watts G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop. *BMJ,* 2012; 344 :e3445.

76. Temel J.S., Greer JA., Muzikansky A., et autres. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med,* 2010 ; 363:733-742.

77. Lenzer J. Spin doctors soft pedal data on antihypertensives. *BMJ,* 2003 ; 326 : 170.

78. Jàrhult B., et Lindahl S.-O. [Doxazosin and heart failure : trustworthy in- formation for patients’ sake]. *Làkartidningen,* 2003;48:4011-4012.

79. Fretheim A., Aaserud M., et Oxman A.D. The potential savings of using thiazides as the first choice antihypertensive drug: cost-minimisation analysis. *BMC Health Services Research,* 2003 ; 3:18.

80. Drachmann H., et Andersen N.V. [Millions to spare on drugs]. *Politiken,* 27 décembre 2003.

81. Hagerup A. [Focus : drugs]. *Ugeskr Loeger,* 2009 ; 171: 203-205.

82. Lindberg M. [Interesting statements by Hans Ibsen and Novartis related to new rules for reimbursement of drugs]. *Ugeskr Loeger,* 2010 ; 172:2476.

83. Ebdrup N. [Cheap antihypertensives equally good as expensive ones]. *Videnskab. dk,* 13 avril 2012.

84. Gøtzsche P.C. Reply. *Ugeskr Loeger,* 2011 ; 173: 599.

85. Boseley S. Concern over cancer group's link to drug firm. *The Guardian,* 18 octobre 2006.

86. Coleman M. New drugs and survival: does the Karolinska report make sense? *Cancer World,* sept.-oct. 2006: 26-35.

87. Gøtzsche P.C. *Mammography Screening: truth, lies and controversy.* London: Raddiffe Publishing, 2012.

88. US Department of Justice. *Danish pharmaceutical Novo Nordisk to pay$25 million to resolve allegations of off-label promotion of Novoseven,* 10 juin 2011.

89. Christenson S., et Finley D. Drug firm s wooing made whistleblower suspicious : Fort Sam doctor was early backer of médication to hait bleeding. *San Antonio Express,* 26 juin 2011.

90. Boffard K.D., Riou B., Warren B., et autres. Recombinant factor Vlla as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients : two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind dinical trials. *J Trauma,* 2005; 59:8-18.

91. Webert K.E., et Blajchman M.A. Randomized trials in patients with blunt and penetrating trauma. *J Trauma,* 2006; 60:242-243.

92. Andersen N.V., et Ellesoe M. [Novo blockbuster buried]. *MandagMorgen,* 2008; 27:9-13.

93. Tedesco J. Military medicine scheme is alleged: S.A. nonprofit tied to alleged scam to influence decisions by doctors. *San Antonio Express,* 20 juillet 2011.

94. Mogensen T. [Who is guardingthe guardian?]. *Ugeskr Loeger,* 2008; 170:3076.

Chapitre 10

1. Mundy A. *Dispensing with the Truth.* New York : St. Martin's Press, 2001.

2. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what*

to do about it. New York: Random House, 2004.

3. Day M. Dont blâme it all on the bogey. *BMJ,* 2007 ; 334:1250-1251.

4. Bailey R.S. FDA corruption charges letter verified. *The Los Angeles Post,* 8 avril 2012.

5. Tanne J.H. Investigators to review confiicts of interest at NIH. *BMJ,* 2007; 334 : 767.

6. Tanne J.H. Former FDA head is fined $90 000 for failing to disclose conflicts of interest. *BMJ,* 2007; 334:492.

7. Andersen N.A., et Drachmann H. [Psychiatrist gets millions]. *Politiken,*5 décembre 2003.

8. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical îndustry.* London : Routledge

6 Kegan Paul, 1984.

9. Blowing the whistle on the FDA : an interview with David Graham. *Multinational Monitor,* 2004; 25 (12).

10. Lenzer J. Crisis deepens at the US Food and Drug Administration. *BMJ,* 2004 ; 329:1308.

11. Moynihan R., et Cassels A. *SellingSickness:how the world's biggest pharmaceutical companies are tuming us all into patients.* New York: Nation Books, 2005.

12. Ross D.B. The FDA and the case of Ketek. *N Engl J Med,* 2007 ; 356 : 1601-1604.

13. Baciu A., Stratton K., et Burke S.P. (ed.). *The Future of Drug Safety: promoting and protecting the health of the public.* Washington, DC: National Academies Press, 2006.

14. Smith S.W. Sidelining safety - the FDA's inadéquate response to the IOM. *N Engl J Med,* 2007; 357:960-963.

15. Willman D. How a new policy led to seven deadly drugs. *Los Angeles Times,* 20 décembre 2000.

16. Abraham J. *Science. Politics and the Pharmaceutical Industry.* London : UCL Press, 1995.

17. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004-05.* [En ligne] www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf (consulté le 26 avril 2005).

18. Graham D.J. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: the séduction of common sense. *JAMA,* 2006; 296:1653-1656.

19. Jüni P., Nartey L., Reichenbach S., et autres. Risk of cardiovascular events

and rofecoxib : cumulative meta-analysis. *Lancet,* 2004 ; 364: 2021-2029.

20. Garattini S. Confidentiality. *Lancet,* 2003 ; 362:1078-1079.

21. Union of Concemed Scientists. *FDA Scientists Pressured to Exclude, Alter-Findings* ; *scientists fear retaliation for voicing safety concems,* 20 juillet 2006.

22. Psaty B.M., et Burke S.P. Institute of Medicine on drug safety. *N Engl J Med,* 2006;355:1753-1755.

23. Anonyme. Institute of Medicine urges reforms at FDA. *Lancet,* 2006 ; 368:1211.

24. Strom B.L. How the US drug safety System should be changed. *JAMA,* 2006; 295: 2072-2075.

25. Abramson *J. OverdoSed America : the broken promise of American medicine.* New York : Harper Collins, 2004.

26. United States General Accounting Office. *Food and Drug Administration : effect of user fees on drug approval times, withdrawals, and other agency activities,* septembre 2002.

27. Reuters. *Danish drugmaker LundbeckA/S and Japanese partner Takeda Pharmaceutical Co have submitted a new antidepressant for regulatory approval in the United States,* 2 octobre 2012.

28. Avorn J., et Shrank W. Highlights and a hidden hazard - the FDA's new labeling régulations. *N Engl J Med,* 2006; 354: 2409-2411.

29. Letter from FDA scientists to President Barrack Obama. 2 avril 2009. [En ligne] http://gaia-health.com/articles201/000201-letter.pdf (consulté le 11 novembre 2012).

30. Lichtblau E., et Shane S. Vast FDA effort tracked e-mails of its scientists. *New York Times,* 2012 juillet 14.

31. Rosenberg M. Former FDA reviewer speaks out about intimidation, retaliation and marginalizing of safety. *Truthout,* 2012 juillet 29.

32. Brynner R., et Stephens T. *Dark Remedy : the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine.* New York: Perseus Publishing, 2001.

33. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry.* Lanham : Rowman & Littlefield, 2008.

34. Sibbison J.B. USA : dirty work in the drug industry. *Lancet,* 1991 ; 337:227.

35. Wikipedia. Duilio Poggiolini. [En ligne] http://en.wikipedia.org/wiki/Duilio_Poggiolini (consulté le 10 novembre 2012).

36. Abbott A. Italian health sector in disarray following more scandais. *Nature,* 1993;364:663.

37. Medawar C., et Hardon A. *Medicines out of control? Antidepressants and the*

conspiracy of good-will. Netherlands : Aksant Academie Publishers, 2004.

38. Day M. Italian police ar rest drug officiais over alleged falsification of data. *BMJ,* 2008;336:1208-1209.

39. Pfizer memoranda, 24 et 26 avril 1989.

40. Grill M. *Kranke Geschafte: wie die Pharmaindustrie uns manipuliert.* Hamburg: Rowohlt Verlag, 2007.

41. Relman A S., et Angell M. America's other drug problem : how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic,* 16 décembre 2002: 27-41.

42. Ismail M. *Drug Lobby Second to None: how the pharmaceutical industry gets its way in Washington.* The Center for Public Integrity, 7 juillet 2005.

43. Bass A. *Side Effects - a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling anti-depressant on trial.* Chapel Hill: Algonquin Books, 2008.

44. Gatzsche P.C., et Jargensen A.W. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ, 2011* ; 342 : d2686.

45. Anonyme. FDA more transparent than EMEA. *Prescrire International,* 2002 ; 11:98.

46. Garattini S., et Bertele V. How can we regulate medicines better? *BMJ,* 2007 ; 335:803-805.

47. Kranish M. Drug industry costs doctor top FDA post. *Boston Globe,* 27 mai 2002.

48. Goozner M. *The $800 Million Pill:the truth behind the cost of new drugs.* Berkeley: University of California Press, 2005.

49. McClellan M B. Speech before First International Colloquium on Generic Medicine. [En ligne] www.fda.gov/oc/speeches/2003/genericdrug0925.html (consulté le 18 février 2008).

50. Carpenter D., Zucker EJ., et Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med,* 2008; 358:1354-1361.

51. Carpenter D. Drug-review deadlines and safety problems (authors' reply). *N Engl J Med,* 2008; 359: 96-98.

52. Moore T.J., Cohen M.R., et Furberg C D. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med,* 2007 ; 167 : 1752-1759.

53. Lexchin J. New drugs and safety : what happened to new active substances approved in Canada between 1995 and 2010 ? *Arch Intern Med,* 8 octobre 2012 : 1-2.

54. Avorn J. Paying for drug approvals - who's using whom ? *N Engl J Med,* 2007

; 356:1697-1700.

55. Psaty B.M., et Korn D. Congress responds to the IOM drug safety report - in full. *JAMA*, 2007; 298: 2185-2187.

56. Harris G., et Halbfinger D M. FDA reveals it fell to a push by lawmakers. *New York Times*, 25 septembre 2009.

57. Dhruva S.S., Bero L.A., et Redberg R.F. Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. *JAMA*, 2009 ; 302 : 2679-2685.

58. Van Brabandt H., Neyt M., et Hulstaert F. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) : risky and costly. *BMJ*, 2012 ; 345 : e4710.

59. Collier J. Big pharma and the UK govemment. *Lancet*, 2006 ; 367:97-98.

60. Lee K., Bacchetti P., et Sim I. Publication of dinical trials supporting successful new drug applications : a literature analysis. *PLoS Med*, 2008; 5 : el91.

61. European Commission. *Strategy to Better Protect Public Health by Strengthening and Rationalising EU Pharmacovigilance*, 5 décembre 2007.

62. HAI Europe. *Pharmacovigilance in Europe and Patient Safety: no to deregulation.* Press release, 1er février 2008.

63. Larsen H., et Nyborg S. [The drug industry asks for control]. *Politiken*, 5 mars 2006.

64. [Committee on Scientific Dishonesty tamed]. *Ugeskr Loeger*, 2005; 167: 3476-3477.

65. Greene JA., Choudhry N.K., Kesselheim A.S., et autres. Changes in direct-to-consumer pharmaceutical advertising following shifts from prescription-only to over-the-counter status. *JAMA*, 2012; 308:973-975.

66. Welch H.G. *Should I be Tested for Cancer ? Maybe not and here's why.* Berkeley: University of California Press, 2004.

67. Welch H.G., Schwartz L., et Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pur suit of health.* Boston, MA: Beacon Press, 2011.

68. Andersen N.V. [Drug giant uses American pressure in Danish drug case]. *Politiken*, 31 août 2004.

69. Amendment to the Fédéral Food, Drug and Cosmetic Act. Washington, DC: 4 janvier 2007. [En ligne] www.fda.gov/oc/initiatives/HR3580.pdf (consulté le 8 juillet 2008).

70. Moore T. J., et Furberg C.D. The safety risks of innovation : the FDA's Expedited Drug Development Pathway. *JAMA*, 2012; 308: 869-870.

71. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., et autres. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Da-*

tabase Syst Rev, 2012 ; 1 : CD008965.

72. Meier B. Contracts keep drug research out of reach. *New York Times,* 29 novembre 2004.

73. Lurie P., et Wolfe S.M. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *Lancet,* 2005; 366:1261-1262.

74. Rickard K A. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study - GlaxoSmithKlines reply. *Lancet,* 2005; 366:1262.

75. Castle W., Fuller R., Hall J., et autres. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ,* 1993 ; 306:1034-1037.

76. Salpeter S.R., Buckley N.S., Ormiston T.M., et autres. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med,* 2006; 144: 904-912.

77. *FDA Drug Safety Communication : new safety requirements for long-acting inhaled asthma médications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs),* 18 février 2010. [En ligne] www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInforma- tionfor-PatientsandProviders/ ucm200776.htm (consulté le 8 octobre 2012).

78. Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R., et autres. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial : a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest,* 2006; 129:15-26.

79. Curfman G.D., Morrissey S., et Drazen J.M. Products at risk. *N Engl J Med,* 2010;363:1763.

80. Harris G. Pfizer says internal studies show no Celebrex risks. *New York Times,* 5 février 2005.

81. Caldwell B., Aldington S., Weatherall M., et autres. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med,* 2006; 99: 132-140.

82. Sherman M., et Marchione M. Pfizer: Celebrex raises heart attack risk. *ABC News,* 17 décembre 2004.

83. Avorn J. *Power fui Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs.* New York: Vintage Books, 2005.

84. Avorn J. Dangerous déception - hiding the evidence of adverse drug effects. *N Engl J Med,* 2006; 355: 2169-2171.

85. Petersen M. *Our Daily Meds.* New York: Sarah Crichton Books, 2008.

86. Whitaker R. *Anatomy ofan Epidémie.* New York : Broadway Paperbacks, 2010.

87. Smith S.M., Schroeder K., et Fahey T. Over-the-counter (OTC) médications

for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev,* 2012; 8: CD001831.

88. TomerakAA.T., Vyas H.H.V., Lakhanpaul M., et autres. Inhaled beta2-agonists for non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev,* 2005 ; 3 : CD005373.

89. Glintborg D. [Cough medicines for acute respiratory infections, what is the evidence?] *Rationel Farmakoterapi,* 4 janvier 2003.

90. Sharfstein J.M., North M., et Serwint J.R. Over the counter but no longer under the radar - pédiatrie cough and cold médications. *N Engl J Med,* 2007 ; 357 : 2321-2324.

91. *Public Health Advisory: FDA Recommends that Over-the-Counter (OTC) Cough and Cold Products not be used for Infants and Children under 2 Years ofAge,* 23 février 2011.

92. Parvez L., Vaidya M., Sakhardande A., et autres. Evaluation of antitussive agents in man. *Pulm Pharmacol,* 1996 ; 9: 299-308.

93. Goodyear M.D., Lemmens T., Sprumont D., et autres. Does the FDA hâve the authority to trump the Déclaration of Helsinki? *BMJ,* 2009; 338: bl559.

94. Wikipedia. Tuskegee syphilis experiment. [En ligne] http://en.wikipedia.org/wiki/Tuskegee_syphilis_experiment (consulté le 21 janvier 2010).

95. Boseley S., et Smith D. As doctors fought to save lives, Pfizer flew in drug trial team. *The Guardian,* 9 décembre 2010.

96. Smith D. Pfizer pays out to Nigérian families of meningitis drug trial victims. *The Guardian,* 12 août 2011.

97. Chalmers T.C., Frank C.S., et Reitman D. Minimizing the three stages of publication bias. *JAMA,* 1990; 263:1392-1395.

98. The Coronary Drug Project Research Group. Influence of adhérence to treatment and response of cholestérol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med,* 1980; 303:1038-1041.

99. Nissen S.E. Cardiovascular effects of diabètes drugs : emerging from the dark âges. *Ann Intem Med,* 2012 ; 157: 671-672.

100. Gøtzsche P.C., Liberati A., Luca P., et autres. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Ass Health Care,* 1996 ; 12: 238-246.

101. Pocock SJ. When to stop a dinical trial. *BMJ,* 1992; 305: 235-240.

102. Moore T. J. *Deadly Medicine : why tens ofthousands ofheart patients died in America s worst drug disaster.* New York: Simon & Schuster, 1995.

103. Gatzsche P.C., et Jargensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev,* 2013; 6: CD001877.

104. DAgostino R.B. Sr. Changing end points in breast-cancer drug approval - the Avastin story. *N Engl J Med,* 2011 ; 365 : e2.

105. Pollack A. FDA revokes approval of Avastatin for use as breast cancer drug. *New York Times,* 18 novembre 2011.

106. Lenzer J. FDA is criticised for hinting it may loosen conflict of interest rules. *BMJ,* 2011; 343 :d5070.

107. Psaty B.M., et Lumley T. Surrogate end points and FDA approval: a taie of 2 lipid-altering drugs. *JAMA,* 2008; 299:1474-1476.

108. Heavey S. FDA wams Pfizer for not reporting side effects. Reuters. 10 juin 2010.

109. Wise J. European drug agency criticises Roche for failing to report adverse reactions and patient deaths. *BMJ,* 2012 ; 344 : e4344.

110. McCartney M. Statins for ail? *BMJ,* 2012 ; 345 : e6044.

111. Golomb B.A., Evans MA., Dimsdale J.E., et autres. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intem Med,* 2012; 172:1180-1182.

112. Stovring H., Harmsen C.G., WisloffT., et autres. A competing risk approach for the European Heart SCORE model based on cause-specific and all-cause morta- lity. *EurJPrev Cardiol,* 12 avril 2012.

113. Hampton T. Flawed prescribing practices revealed. *JAMA,* 2006; 296: 2191-2192.

114. Smalley W., Shatin D., Wysowski D.K., et autres. Contraindicated use of cisa- pride : impact of food and drug administration regulatory action. *JAMA,* 2000 ; 284:3036-3039.

115. Kingston A. A national embarrassaient. *Macleans Magazine,* 17 octobre 2012.

116. Kragh A. [Two of three people in nursing bornes are in treatment with at least ten drugs]. *Lakartidningen,* 2004; 101: 994-999.

117. Garfinkel D.,t et Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple médications in older adults : addressing polyphar- macy. *Arch Intem Med, 2010* ; 170:1648-1654.

118. Mann H. Beware of polypharmacy in the elderly. *BMJ,* 8 mars 2009. [En ligne] www.bmj.com/cgi/eletters/338/mar03_2/b873 (consulté le 12 mars 2009).

119. Moynihan R. Is your mum on drugs? *BMJ,* 2011 ; 343 : d5184.

120. Goodwin J.S. Geriatrics and the limits of modem medkine. *N Engl J Med,* 1999 ; 340:1283-1285.

Chapitre 11

1. Vedantam S. Antidepressant makers withhold data on children. *Washington Post*, 29 janvier 2004.

2. Melander H., Ahlqvist-Rastad J., Meijer G., et autres. Evidence b(i)ased medicine - sélective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry : review of studies in new drug applications. *BMJ*, 2003; 326:1171-1173.

3. Melander H. [Sélective reporting - greater problem than sélective publishing ?] *Lakartidningen*, 2005; 102:224-225.

4. Turner E.H., Matthews A.M., Linardatos E., et autres. Sélective publication of antidepressant trials and its influence on apparent eflicacy. *N Engl J Med*, 2008 ; 358:252-260.

5. Rising K., Bacchetti P., et Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and présentation. *PLoS Med*, 2008; 5 : e217.

6. Lenzer J. Drug secrets : what the FDA isn't telling. *Slate*, 27 septembre 2005.

7. Rennie D. When evidence isn't : trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy*, 2007 juillet: 991-1012.

8. Chalmers I. From optimism to disillusion about commitment to transparency in the medico-industrial complex. *J R Soc Med*, 2006 ; 99: 337-341.

9. Scherer R.W., Langenberg P., et von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 ; 2 : MR000005.

10. MacLean C.H., Morton S.C., Ofman J.J., et autres. How useful are unpublished data from the Food and Drug Administration in meta-analysis ? *J Clin Epidemiol*, 2003;56:44-51.

11. Goldacre B. *BadPharma*. London: Fourth Estate, 2012.

12. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA*, 1990; 263:1405-1408.

13. Danish Association of the Pharmaceutical Industry. [Revised collaborative agreement between the Medical Association and the Danish Association of the Pharmaceutical Industry about dinical trials and non-intervention studies]. 1" juin 2010.

14. Gøtzsche P.C., et Jorgensen A.W. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ*, 2011 ; 342 : d2686.

15. Wikipedia. Rimonabant. [En ligne] http://en.wikipedia.org/wiki/Rimonabant (consulté le 17 janvier 2013).

16. World Medical Association. *Déclaration of Helsinki - ethical principles for medical research involving human subjects*, 2008.

17. Gøtzsche P.C. Why we need easy access to all data from all dinical trials and how to accomplish it. *Trials*, 2011 ; 12: 249.

18. Topol EJ. Failing the public health - rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med*, 2004; 351:1707-1709.

19. Len2er J. FDA is incapable of protecting US "against another Vioxx". *BMJ*, 2004 ; 329:1253.

20. Anonyme. Institute of Medicine urges reforms at FDA. *Lancet*, 2006; 368:1211.

21. Relman A. S., et Angel! M. America s other drug problem : how the drug industry distorts medicine and poUtics. *The New Republic*, 16 décembre 2002: 27-41.

22. Carpenter D. Drug-review deadlines and safety problems (authors' reply). *N Engl J Med*, 2008; 359:96-98.

23. Moore TJ. *Deadly Medicine : why tens of thousands of heart patients died in America's worst drug disaster.* New York: Simon 8c Schuster, 1995.

24. Cowley A J., Skene A., Stainer K., et autres. The effect of lorcainide on arrhyth- mias and survival in patients with acute myocardial infarction : an example of publication bias. *IntJCardiol*, 1993; 40:161-166.

25. *EMA.EuropeanMedicinesAgencyWidensPublicAccesstoDocuments.* Pressrelease, 30 novembre 2010.

26. Régulation (EC) No 1049/2001 of the European Parliament and of the Council of 30 May 2001 regarding public access to European Parliament, Council and Commission documents. *Official Journal ofthe European Communities*, 2001 ; L145:43-48.

27. Hawkes N. Lobby groups call for closure of "revolving door" between drug regulators and industry. *BMJ*, 2011 ; 343 : d8335.

28. European Medicines Agency. Access to dinical-trial data and transparency. Workshop report, 2012. [En ligne] www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/12/WC500135841.pdf (consulté en décembre 2012).

29. Editorial. [Straight talk]. *Information*, 30 juin 2004.

30. Alfter B., Teugels M., et Bouma J. Media lift lid on secret reports on drug side- effects. *Euobserver*, 22 octobre 2008.

31. Abraham J. *Science. Politics and the Pharmaceutical Industry.* London : UCL Press, 1995.

32. Getzsche P.C. UK drug regulator destroys all evidence after 15 years. *BMJ*, 2011 ; 343 :d4203.

33. Jüni P., Reichenbach S., et Egger M. COX 2 inhibitors, traditional NSAIDs, and the heart. *BMJ*, 2005; 330:1342-1343.

34. Caldwell B., Aldington S., Weatherall M., et autres. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*, 2006; 99: 132-140.

35. Mundy A. *Dispensing with the Truth.* New York : St. Martin's Press, 2001.

36. Avom J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs.* New York: Vintage Books, 2005.

37. Jargensen A.W. Robustness of results and conclusions in systematic reviews, trials and abstracts [PhD thesis]. Copenhagen : University of Copenhagen, 2011.

38. ConnoUy H.M., Crary J.L., McGoon M.D., et autres. Valvular heart disease associated with fenfiuramine-phentermine. *N Engl J Med*, 1997;337:581-588.

39. Mullard A. Mediator scandai rocks French medical community. *Lancet*, 2011 ; 377:890-892.

40. Mintzes B. New UK guidance on industry-health professional collaboration. *BMJ*, 2012; 344 :e3952.

41. Padwal R., Kezouh A., Levine M., et autres. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes (Lond), 2007 ;* 31 : 1567-1570.

42. Colman E.$_t$ Golden J., Roberts M., et autres. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med*, 2012; 367:1577-1579.

43. Dahl C.F., Allen M.R., Urie P.M., et autres. Valvular régurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals. *BMC Med*, 2008;6:34.

Chapitre 12

1. Tansey B. Huge penalty in drug fraud: Pfizer settles felony case in Neurontin off-label promotion. *San Francisco Chronicle*, 14 mai 2004.

2. Harris G. Pfizer to pay $430 million over promoting drug to doctors. *New York Times*, 14 mai 2004.

3. Lenzer J. Pfizer pleads guilty, but drug sales continue to soar. *BMJ*, 2004 ; 328 : 1217.

4. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it.* New York: Random House, 2004.

5. Petersen M. *Our Daily Meds.* New York: Sarah Crichton Books, 2008.

6. Petersen M. Suit says company promoted drug in exam rooms. *New York Times*, 15 mai 2002.

7. Landefeld C.S., et Steinman MA. The Neurontin legacy - marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med*, 2009; 360:103-106.

8. Petersen M. Court papers suggest scale of drugs use. *New York Times*, 30 mai

2003.

9. Dickersin K. *Reporting and other biases m studies ofNeurontin for migraine, psychia- tric/bipolar disorders, nociceptive pain, and neuropathie pain*. [En ligne] www.pharmlot.com/wp-content/uploads/2008/10/neurontin-dickersin-2.pdf (consulté le 10 décembre 2008).

10. Saul S. Experts condude Pfizer manipulated studies. *New York Times,* 8 octobre 2008.

11. Johansen H.K., et Gøtzsche P.C. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA,* 1999; 282: 1752-1759.

12. Johansen H.K., et Gøtzsche P.C. Amphotericin B vs fiuconazole for control- ling fungal infections in neutropénie cancer patients (Cochrane Review). Dans *The Cochrane Library,* Issue 1. Oxford: Update Software, 2000.

13. Krumholz S.D., Egilman D.S., et Ross J.S. Study of Neurontin : titrate to effect, profile of safety (STEPS) trial : a narrative account of a gabapentin seeding trial. *Arch Intem Med,* 2011 ; 171:1100-1107.

14. Adams C., et Young A. Off-label prescription case reflects fédéral concem over unsafe uses. *Knight Ridder Newspapers,* 14 mai 2004.

15. Voris B., et Lawrence J. *Pfizer Told to Pay $142.1 million for Neurontin Fraud.* Bloomberg. 25 mars 2010.

Chapitre 13

1. Tanne J.H. Merck appeals rofecoxib verdict. *BMJ,* 2007; 334:607.

2. Lenzer J. FDA is incapable of protecting US "against another Vioxx”. *BMJ,* 2004 ; 329:1253.

3. Krumholz H.M., Ross J.S., Presler A.H., et autres. What have we learned from Vioxx? *BMJ,* 2007; 334:120-123.

4. Topol EJ. Failing the public health - rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med,* 2004; 351:1707-1709.

5. Petersen M. *Our Daily Meds.* New York : Sarah Crichton Books, 2008.

6. Jüni P., Nartey L., Reichenbach S., et autres. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet,* 2004; 364: 2021-2029.

7. Graham D.J. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: the séduction of common sense. *JAMA,* 2006; 296:1653-1656.

8. Topol E. Arthritis medicines and cardiovascular events - “house of coxibs". *JAMA,* 2005 ; 293: 366-368.

9. Psaty B.M., et Furberg C.D. COX-2 inhibitors - lessons in drug safety. *N Engl J*

Med, 2005;352:1133-1135.

10. US Senate Finance Committee. Testimony of David J. Graham, MD, MPH. 18 novembre 2004. [En ligne] www.finance.senate.gov/imo/media/doc/111804dgtest.pdf (consulté le 21 février 2013).

11. US Food and Drug Administration. Mémorandum, 2001. [En ligne] www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf (consulté le 23 juin 2009).

12. Weaver A.L., Messner R.P., Storms W.W., et autres. Treatment of patients with osteoarthritis with rofecoxib compared with nabumetone. *J Clin Rheumatol*, 2006;12:17-25.

13. Bombardier C., Laine L., Reicin A., et autres. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2000; 343:1520-1528.

14. Armstrong D. *The New England Journal missed Vioxx wamingsigns*, 15 mai 2006. [En ligne] www.post-gazette.com/pg/06135/690336-114.stm (consulté le 27 novembre 2012).

15. Curfman G.D., Morrissey S., et Drazen J.M. Expression of concern reaffirmed. *N Engl J Med*, 2006.10.1056/NEJMe068054 (consulté le 23 février 2006).

16. Curfman G.D., Morrissey S., et Drazen J.M. Expression of concern : Bombardier et al., 'Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis *"*, *N Engl J Med*, 2000; 343:1520-1528. *N Engl J Med*, 2005 ; 353: 2813-2814.

17. Mukherjee D., Nissen S.E., et Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with sélective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 2001 ; 286: 954-959.

18. Lièvre M., et Abadie E., on behalf of the French Marketing Authorization Committee. Discontinuation of Vioxx. *Lancet*, 2005;365:23-24.

19. Konstam M.A., Weir M.R., et Reicin A. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation*, 2001 ; 104: 2280-2288.

20. Reicin A.S., Shapiro D., Sperling R.S., et autres. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac, and nabumetone). *Am J Cardiol*, 2002 ; 89: 204-209.

21. Corporate sponsorship. American Heart Association. Mise à jour: 25 octobre 2012. [En ligne] www.heart.org/HEARTORG/Giving/ForCompanies/SponsorshipOpportunities/Corporate-Sponsorship_UCM_321431_Article.jsp (consulté le 31 octobre 2012).

22. Kassirer J.P. On *the Take:how medicine'scomplicity with bigbusiness can endanger yourhealth.* Oxford: Oxford University Press, 2005.

23. Sanon S., Patel R., Eshelbrenner C., et autres. Acute coronary syndrome in patients with diabètes mellitus : perspectives of an interventional cardiologist. *Am J Cardiol,* 2012 ; 110 supplément : 13B-23B.

24. Hill K.P., Ross J.S., Egilman D.S., et autres. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intem Med,* 2008 ; 149:251-258.

25. Lisse J.R., Perlman M., Johansson G., et autres. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis : a randomized, controlled trial. *Ann Intem Med,* 2003 ; 139: 539-546.

26. Berenson A. Evidence in Vioxx suits shows intervention by Merck officiais. *New York Times,* 24 avril 2005.

27. Ross J.S., Hill K.P., Egilman D.S., et autres. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA,* 2008; 299:1800-1802.

28. Jorgensen A.W., Jorgensen K.J., et Getzsche P.C. Unbalanced reporting of benefits and harms in abstracts on rofecoxib. *Eur J Clin Pharmacol,* 2010; 66: 341-347.

29. Grant B. Merck published fake journal. *The Scientist,* 2009. [En ligne] www. the-scientist.com/blog/display/55671 (consulté le 23 juin 2009).

30. Day M. Dont blâme it all on the bogey. *BMJ,* 2007 ; 334:1250-1251.

31. Psaty B.M., et Furberg C.D. COX-2 inhibitors - lessons in drug safety. *N Engl J Med,* 2005;352:1133-1135.

32. Waxman H .A. The lessons of Vioxx - drug safety and sales. *N Engl J Med,* 2005 ; 352:2576-2578.

33. Waxman HA. *The marketing of Vioxx to physicians. Mémorandum.* Congress of the United States. 5 mai 2005.

34. Frazier K.C. The lessons of Vioxx. *N Engl J Med.* 2005 ; 353:1420.

35. Waxman HA. The lessons of Vioxx. *N Engl J Med,* 2005; 353:1420-1421.

36. Kim P.S., et Reicin A.S. Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med,* 2004; 351: 2875-2876.

37. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H., et autres. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med,* 2005;352:1092-1102.

38. Nissen S.E. Adverse cardiovascular effects of rofecoxib. *N Engl J Med,* 2006; 355:203-204.

39. Correction. *N Engl J Med.* 2006 ; 355: 221.

40. Topol E. Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med,* 2004; 351: 2877-2878.

41. Psaty B.M., et Kronmal R .A. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment : a case study based on documents from rofecoxib litigation. *JAMA,* 2008; 299:1813-1817.

42. Madigan D., Sigelman D.W., Mayer J.W., et autres. Under-reporting of cardiovascular events in the rofecoxib Alzheimer disease studies. *Am Heart J,* 2012 ; 164:186-193.

43. Juhlin R. [MSD about Vioxx). *Làkartidningen,* 2004; 46:3720-3721.

44. Whelton R.S. Effects of excessive CEO pay on U.S. society. [En ligne] www.svsu. edu/emplibrary/Whelton%20artide.pdf (consulté le 6 novembre 2007).

45. Department of Justice. *U.S. pharmaceutical company Merck Sharp & Dohme sentenced in connection with unlawful promotion of Vioxx,* 19 avril 2012.

46. Charatan F. 94% of patients suing Merck over rofecoxib agréé to terms. *BMJ,* 2008;336:580-581.

47. Berenson A. Merck agréés to settle Vioxx suits for $4.85 billion. *New York Times,* 9 novembre 2007.

Chapitre 14

1. Celecoxib and the CLASS trial: data massaging by industry. *Prescrire International,* 2002; 11:190-191.

2. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., et autres. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheu- matoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA,* 2000 ; 284:1247-1255.

3. Okie S. Missing data on Celebrex. *Washington Post, 5* août 2001.

4. Lichtenstein D.R., et Wolfe M.M. COX-2-Selective NSAIDs : new and improved ? *JAMA,* 2000; 284:1297-1299.

5. Jüni P., Rutjes A.W., et Dieppe P.A. Are sélective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ,* 2002; 324: 1287-1288.

6. Thomas K. In documents on pain drug Celebrex, signs of doubt and déception. *New York Times,* 24 juin 2012.

7. Lu H.L. *Statistical Reviewer Briefing Document for theAdvisory Committee.* FDA, 2000; NDA20-998.

8. FDA. Summary minutes, AAC 8t DSaRM. 16-18 février 2005. [En ligne] www. fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/minutes/2005-4090Ml : Final.htm (consulté le février 2005).

9. Deeks J.J., Smith L.A., et Bradley M.D. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis : systematic review of randomised controlled trials. *BMJ,* 2002 ;

325:619.

10. Deeks *J.J.*, Smith L.A., et Bradley M.D. Systematic review of celecoxib for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *BMJ, 2003;* 326: 335-336.

11. Geis G.S. Pharmacia's response to éditorial. *BMJ,* 2002 ; 325:161-162.

12. Jüni P., Rutjes A.W.S., et Dieppe P. Authors' reply. *BMJ,* 2002 ; 325:163-164.

13. Hrachovec J.B., et Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA,* 2001 ; 286: 2398.

14. White W.B., Faich G., Whelton A., et autres. Comparison of thromboembolie events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 spécifie inhibitor, versus ibuprofen or didofenac. *Am J Cardiol, 2002* ; 89: 425-430.

15. Andrade M. In dear sight. *BMJ,* 2009; 339: 538-540.

16. Solomon S.D., McMurray J.J., Pfeffer M.A., et autres. Cardiovascular risk asso- ciated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prévention. *N Engl J Med,* 2005 ; 352:1071-1080.

17. Caldwell B., Aldington S., Weatherall M., et autres. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med,* 2006; 99: 132-140.

18. Crone M. [Pfizer gets additional fine for illégal marketing]. *Berlingske,* 16 novembre 2004.

19. Gøtzsche P.C. [COX-2 inhibitors and other nonsteroidal, anti-inflammatory drugs - what future?] *UgeskrLæger,* 2006; 168:1972-1973.

20. DeAngelis C.D., et Thomton J.P. Preserving confldentiality in the peer review process. *JAMA.* 2008; 299:1956.

21. Dyer C. Pfizer asks journal for comments made by peer reviewers. *BMJ,* 2008 ; 336:575.

22. Feeley J., et Van Voris B. Pfizer destroyed arthritis drugs' files, investors daim. Bloomberg, 21 novembre 2012. [En ligne] www.bloomberg.com/news/2012-11-21/pfizer-destroyed-arthritis-drugs-files-investors-claim.html (consulté le 10 juillet 2013).

23. Mamdani M., Juurlink D.N., Kopp A., et autres. Gastrointestinal bleeding after the introduction of COX 2 inhibitors: ecological study. *BMJ,* 2004; 328: 1415-1416.

24. FitzGerald GA., et Patrono C. The coxibs, sélective inhibitors of cydooxygenase-2. *N Engl J Med,* 2001 ; 345: 433-442.

25. Abramson J. *Overdo $ed America.* New York: Harper Collins, 2004.

26. Blower A.L., Brooks A., Fenn G.C., et autres. Emergency admissions for

upper gastrointestinal disease and their relation to NSA1D use. *Aliment Pharmacol Ther,* 1997; 11: 283-291.

27. Petersen M. *Our Daily Meds.* New York: Sarah Crichton Books, 2008.

28. Gibson L. Drug company sues Spanish bulletin over fraud daim. *BMJ,* 2004; 328:188.

29. Laporte J.-R. Merck Sharpe and Dohme versus Laporte. *Lancet,* 2004; 364: 416.

30. Honig P. Merck Sharp and Dohme versus Laporte. *Lancet,* 2004; 363: 1079-1080.

Chapitre 15

1. Gale E.A.M. Post-marketing studies of new insulins: sales or science? *BMJ,* 2012;344:e3974.

2. Harris G., et Pear R. Drug maker's efforts to compete in lucrative insulin market are under scrutiny. *New York Times,* 28 janvier 2006.

3. Yudkin J.S. Post-marketing observational trials and catastrophic health expenditure. *BMJ,* 2012; 344: e3987.

4. Hawkes N. AstraZeneca must pay _52.5m fine for anticompetitive tactics, rules European court. *BMJ,* 2012 ; 345 : e8396.

5. Edwards SJ., Lind T., et Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther,* 2001 ; 15:1729-1736.

6. Relman A.S., et Angell M. America's other drug problem : how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic,* 16 décembre 2002: 27-41.

7. Grill M. *Kranke Geschafte: wie die Pharmaindustrie uns manipuliert.* Hamburg: Rowohlt Verlag, 2007.

8. Tuffs A. Germany sees rise in post-marketing studies. *BMJ,* 2009; 339 : b4199.

9. Hyde R. German doctors free to take cash from drug firms. *Lancet,* 2012 ; 380 : 551.

10. Forgacs I., et Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ,* 2008;336:2-3.

11. McKay A.B. Overprescribing PPIs. *BMJ,* 2008; 336:109.

12. Schwartz L.M., et Woloshin S. How the FDA forgot the evidence: the case of donepezil 23 mg. *BMJ,* 2012 ; 344 : el086.

13. Lenzer J. FDA is criticised for licensing high dose donepezil. *BMJ,* 2011 ; 342 : d3270.

14. Goldacre B. *Bad Pharma.* London : Fourth Estate, 2012.

Chapitre 16

1. Strengthening the credibility of clinical research. *Lancet*, 2010; 375:1225.

2. Nissen S. Slides presented at the FDA advisory meeting about rosiglitazone. 13 juillet 2010.

3. Cohen D. Rosiglitazone : what went wrong? *BMJ*, 2010 ; 341:530-534.

4. Harris G. Diabètes drug maker hid test data. *New York Times*, 2010 juillet 13.

5. Gøtzsche P.C. Why we need easy access to all data from all dinical trials and howto accomplish it. *Trials*, 2011; 12: 249.

6. Khan H., et Thomas P. Drug giant AstraZeneca to pay$520 million to settle fraud case. ABC News. 27 avril 2010.

7. Bass A. *Side Effects - a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling anti-depressant on trial* Chapel Hill: Algonquin Books, 2008.

8. Nissen S.E., et Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarc- tion and death from cardiovascular causes. N *Engl J Med*, 2007; 356: 2457-2471.

9. Nissen S.E. Setting the RECORD straight. *JAMA*, 2010; 303:1194-1195.

10. Mitka M. Critics press FDA to act on evidence of rosiglitazone s cardiac safety issues. *JAMA*, 2010; 303: 2341-2342.

11. Moynihan R. Rosiglitazone, marketing, and medical science. *BMJ*, 2010 ; 340 : cl848.

12. Home P.D., Pocock S. J., Beck-Nielsen H., et autres. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - an intérim analysis. N *Engl J Med*, 2007 ; 357:28-38.

13. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., et autres. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabètes (RECORD) : a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*, 2009, 373 : 2125-2135.

14. Psaty B.M., et Prentice R.L. Minimizing bias in randomized trials : the im- portance of blinding. *JAMA, 2010* ; 304:793-794.

15. Psaty B.M., et Furberg C.D. The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2007; 357: 67-69.

16. Graham D., et Gelperin K. More on advisory committee decision. *BMJ*, 2010; 341:519.

17. Mello M.M., Goodman S.N., et Faden R.R. Ethical considérations in studying drug safety - the Institute of Medicine report. *N Engl J Med*, 2012 ; 367 : 959-964.

18. Cohen D. FDA puts rosiglitazone post-marketing trial on hold. *BMJ,* 2010 ; 341 : C4017.

19. Tanne J.H. GSK is accused of trying to suppress éditorial on rosiglitazone. *BMJ,* 2010;340:c2654.

20. Slaoui M. The rise and fall of rosiglitazone: reply. *Eur Heart J,* 2010; 31: 1282-1284.

21. FDA Drug Safety Communication. *Avandia (Rosiglitazone) Labels now Contain Updated Information about Cardiovascular Risks and Use in Certain Patients,* 3 mars 2011.

22. Wang A T., McCoy C.P., Murad M.H., et autres. Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone : cross sectional systematic review. *BMJ,* 2010; 340: cl344.

23. Lehman R., Yudkin J.S., et Krumholz H.M. Licensing drugs for diabètes. *BMJ,* 2010;341:513-514.

24. Solomon D.H., et Winkelmayer W.C. Cardiovascular risk and the thiazolidine- diones : déjà vu all over again ? *JAMA,* 2007 ; 298:1216-1218.

25. Dormandy JA, Charbonnel B., Eckland D.J., et autres. Secondary prévention of macrovascular events in patients with type 2 diabètes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet,* 2005; 366:1279-1289.

26. Charbonnel B., Dormandy J., Erdmann E., et autres. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive) : can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabètes ? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabètes Care,* 2004; 27:1647-1653.

27. PROactive Study Executive Committee and Data and Safety Monitoring Committee. PROactive study. *Lancet,* 2006; 367: 982.

28. Gatzsche P.C., Hrôbjartsson A., Johansen H.K., et autres. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA,* 2006; 295: 1645-1646.

29. Chan A.-W., Hrôbjartsson A., Haahr M.T., et autres. Empirical evidence for sélective reporting of outcomes in randomized trials : comparison of protocols to published articles. *JAMA,* 2004; 291: 2457-2465.

30. Chan A.-W., Hrôbjartsson A., Jargensen KJ., et autres. Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomised trials : comparison of publications with protocols. *BMJ,* 2008; 337 : a2299.

31. Jack A. European drugs watchdog to step up scrutiny. *Financial Times,* 6 mars 2012.

32. Hillaire-Buys D., Faillie J.L., et Montastruc J.L. Pioglitazone and bladder cancer. *Lancet,* 2011; 378:1543-1544.

33. European Medicines Agency. *Assessment report. Pioglitazone ratio,* EMA/391408/2012,24 mai 2012.

34. Ray WA, et Stein C.M. Reform of drug régulation - beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med.* 2006; 354:194-201.

35. Hillaire-Buys D., et Faillie J.L. Pioglitazone and the risk of bladder cancer. *BMJ,* 2012;344:e3500.

36. FDA Drug Safety Communication. *Update to Ongoing Safety Review of Actos (pioglitazone) and Increased Risk of Bladder Cancer,* 6 juin 2011.

37. Kassirer J.P. *On the Take : how medicine's complicity with big business can endanger yourhealth.* Oxford: Oxford University Press, 2005.

38. Avorn J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs.* New York: Vintage Books, 2005.

39. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry.* Lanham: Rowman & Littlefield, 2008.

40. Nissen S.E., Wolski K., et Topol E. J. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabètes mellitus. *JAMA,* 2005;294:2581-2586.

41. Brophy J.M. Selling safety - lessons from muraglitazar. *JAMA,* 2005; 294: 2633-2635.

42. Abramson J. *Overdo $ed America.* New York: Harper Collins, 2004.

43. Saenz A., Fernandez-Esteban 1., Mataix A., et autres. Metformin monotherapy for type 2 diabètes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev,* 2005 ; 3 : CD002966.

44. Wikipedia. Metformin. [En ligne] http://en.wikipedia.org/wiki/Metfornun (consulté le 12 octobre 2012).

45. Spranger J., Gundert-Remy U., et Stammschulte T. GLP-l-based thérapies : the dilemma of uncertainty. *Gastroenterology,* 2011 ; 141: 20-23.

46. Elashoff M., Matveyenko A.V., Gier B., et autres. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-l-based thérapies. *Gastroenterology,* 2011;141:150-156.

47. Gøtzsche P.C., Mæhlen J.$_f$ et Zahl P.H. What is publication ? *Lancet, 2006 ;* 368 : 1854-1856.

48. Public citizen to FDA: pull diabètes drug Victoza from market immediately. *Public Citizen,* 19 avril 2012.

49. Lindeberg M. [Novo Nordisk has sent warnings about the cancer risk with its diabètes drug Victoza to US physicians]. *Berlingske,* 14 juin 2011.

50. US Food and Drug Administration. *FDA Approves New Treatment for Type 2*

Diabètes, 25 janvier 2010.

51. Maxmen A. Debate on diabètes drugs gathers pace : pétition unveils unnerving reports on potential carcinogenicity of GLP-1 mimics. *Nature,* 30 avril 2012.

Chapitre 17

1. Bass A. *Side Effects - a prosecutor, a whistleblower, and a bestsellingantidepressant on trial.* Chapel Hill: Algonquin Books, 2008.

2. Caplan P. J. *They Say You're Crazy: how the world's most powerful psychiatrists decide who's normal.* Jackson: Da Capo Press, 1995.

3. Angell M. The illusions ofpsychiatry": an exchange. *New York Rev Books,* 18 août 2011.

4. Moynihan R. Medicalization. A new deal on disease définition. *BMJ,* 2011 ; 342 : d2548.

5. Harris G., Carey B., et Roberts J. Psychiatrists, children and drug industry s rôle. *New York Times,* 10 mai 2007.

6. Insel TR. Psychiatrists' relationships with pharmaceutical companies : part of the problem or part of the solution? JAMA, 2010; 303:1192-1193.

7. Moynihan R. Is the relationship between pharma and medical education on the rocks? *BMJ,* 2008; 337: 484-485.

8. Watts G. More psychiatrists attack plans for DSM-5. *BMJ,* 2012 ; 344 : e3357.

9. Moynihan R., et Cassels A. *SellingSickness : how the world's biggest pharmaceutical companies are tuming us all into patients.* New York: Nation Books, 2005.

10. Boseley S. Prozac, used by 40m people, does not work say scientists. *The Guardian,* 26 février 2008.

11. Brown J., O'Brien P.M.S., Marjoribanks J., et autres. Sélective serotonin reuptake inhibitors for pre-menstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev,* 2009; 2: CD001396.

12. *[Work environment and treatment modalities in Danish psychiatry].* Nordjyske Medier, 2007.

13. Total sales of médicinal products. Danish Medicines Agency, 2011.

14. IMS Health. *IMS Health Reports U.S. Prescription Sales Grew 5.1 percent in 2009, to $300.3 billion.* Press release, 1er avril 2010.

15. Kessler R.C., Dernier O., Frank R.G., et autres. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med,* 2005 ; 352: 2515-2523.

16. Spence D. The psychiatrie oligarchs who médicalisé normality. *BMJ,* 2012 ; 344 : e3135.

17. Gross J. Checklist for camp : bug spray, sunscreen, pills. *New York Times,* 16 juillet 2006.

18. Petersen M. *Our Daily Meds.* New York: Sarah Crichton Books, 2008.

19. Schwarz A. Attention disorder or not, pills to help in school. *New York Times,* 9 octobre 2012.

20. GfK Denmark. [Focus group about treatment of ADHD in children and adolescents]. Letter. 23 novembre 2011.

21. Whitaker R. *Anatomy ofan Epidémie.* New York: Broadway Paperbacks, 2010.

22. Morbidity and Mortality Weekly Report. Current dépréssion among adults - United States, 2006 and 2008. *JAMA,* 2010; 304 :2233-2235.

23. The Patient Health Questionnaire (PHQ-9). [En ligne] www.agencymeddirectors. wa.gov/Files/depressoverview.pdf (consulté le 20 octobre 2012).

24. Healy D. *Let Them Eat Prozac.* New York : New York University Press, 2004.

25. Frances A. Antidepressant use has gone crazy: bad news from the CDC. *Psychiatrie Times,* 28 octobre 2011.

26. Friedman R.A. Grief, dépression, and the DSM-5. *N Engl J Med,* 2012; 366: 1855-1857.

27. Nielsen M., et Gøtzsche P. An analysis of psychotropic drug sales. Increasing sales of sélective serotonin reuptake inhibitors are closely related to number of Products. *Int J Risk SafMed,* 2011;23:125-132.

28. Open letter to the DSM-5. Online pétition. [En ligne] www.ipetitions.com/ petition/dsm5/.

29. Spence D. Bad medicine : bipolar II disorder. *BMJ,* 2011 ; 342 : d2767.

30. Martin A., Young C., Leckman J.F., et autres. Age effects on antidepressant-induced manie conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med,* 2004; 158: 773-780.

31. Shea S.E., Gordon K., Hawkins A., et autres. Pathology in the Hundred Acre Wood: a neurodevelopmental perspective on *AA.* Müne. *CMAJ,* 2000; 163: 1557-1559.

32. The création of the Prozac myth. *The Guardian,* 27 février 2008.

33. Spence D. Bad medicine: adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMJ,* 2011;343:d7244.

34. Aagaard L., et Hansen E.H. The occurrence of adverse drug reactions reported for attention déficit hyperactivity disorder (ADHD) médications in the pédiatrie population : a qualitative review of empirical studies. *Neuropsychiatr Dis Treat,*

2011;7:729-744.

35. More fraud from drug giant GlaxoSmithKline companies - court documents show. Blogpost. *Child Health Safety,* 1er décembre 2010. [En ligne] http://child-healthsafe-ty.wordpress.com/2010/12/01/more-fraud-from-drug-giant-glaxos-mithkline-companies/ (consulté le 17 juillet 2013).

36. Rennie D. When évidence isn't : trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy,* 2007 juillet : 991-1012.

37. Nemeroff C.B., Mayberg H.S., Krahl S.E., et autres. VNS therapy in treatment- résistant dépréssion : clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacol,* 2006;31:1345-1355.

38. Volpe M. Dr Charles Nemeroff and Emory University's culture of corruption. Blog post. *The Provocateur,* 10 juillet 2009. (En ligne] http://theeprovocateur.blogspot.co.nz/2009/07/dr-charles-nemeroff-and-emorys-culture.html (consulté le 17 juillet 2013).

39. Nugent T. Profile in courage : A beleaguered whistle-blower physician fights for patients and jobs - and wins. *Opednews,* 1er novembre 2012.

40. Relier M.B., McCullough J.P., Klein D.N., et autres. A comparison of nefa-zodone, the cognitive behavioral-analysis System of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic dépréssion. *N Engl J Med,* 2000; 342: 1462-1470.

41. Angell M. Is academie medicine for sale ? N *Engl J Med,* 2000 ; 342 : 1516-1518.

42. Larson J.C., Ensrud K.E., Reed S.D., et autres. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA,* 2011;305:267-274.

43. Coupland C., Dhiman P., Morriss R., et autres. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people : population based cohort study. *BMJ,* 2011 ; 343: d4551.

44. McHugh P.R., et Slavney P.R. Mental illness - comprehensive évaluation or checklist ? *N Engl J Med,* 2012; 366:1853-1855.

45. Kleinman A. Rebalancing academie psychiatry : why it needs to happen - and soon. *BrJPsych,* 2012; 201: 421-422.

46. Laçasse J.R., et Léo J. Serotonin and dépréssion: a disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Med,* 2005 ; 2 : e392.

47. Goldacre B. *Bad Pharma.* London : Fourth Estate, 2012.

48. Castrén E. Is mood chemistry ? *Nat Rev Neurosci,* 2005 ; 6: 241-246.

49. Andrews P.W., Kornstein S.G., Halberstadt L.J., et autres. Blue again: pertur-bational effects of anti-depressants suggest monoaminergic homeostasis in major

dépréssion. *Front Psychol,* 2011 ; 2:159.

50. Medawar C., Herxheimer A., Bell A., et autres. Paroxetine, Panorama and user reporting of ADRs : Consumer intelligence matters in clinical practice and postmarketing drug surveillance. *Int J Risk SafMed,* 2002 ; 15:161-169.

51. Nielsen M., Hansen E.H., et Gøtzsche P.C. What is the différence between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazépines and sélective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction,* 2012 ; 107: 900-908.

52. Medawar C., et Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidai behaviour with paroxetine. *Int J Risk SafMed,* 2003-2004 ; 16:5-19.

53. El-Mallakh R.S., Gao Y., et Jeannie Roberts R. Tardive dysphoria: the rôle of long term antidepressant use in inducing chronic dépréssion. *Med Hypothèses,* 2011;76:769-773.

54. Moore T.J., Glenmullen J.,t et Furberg C.D. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLoS One,* 2010; 5 : el5337.

55. Healy D. Reply to D. Wilkinson - Loss of anxiety and increased aggression in a 15-year-old boy taking fluoxetine. *J Psychopharmacol,* 1999 ; 13:421.

56. Orriols L., Delorme B., Gadegbeku B., et autres. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes : a French registry-based study. *PLoS Med,* 2010 ; 7 : el000366.

57. *FDA Approved Labeling Text for NDA 21 -875/NUVIGIL™ (armodafinil) Tablets,* 15 juin 2007. [En ligne] www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/ label/2007/0218751bl.pdf (consulté le 17 juillet 2013).

58. Thombs B.D., Arthurs E., El-Baalbaki G., et autres. Risk of bias from inclusion of patients who already have diagnosis of or are undergoing treatment for dépréssion in diagnostic accuracy studies of screening tools for depression: systematic review. *BMJ,* 2011 ; 343 : d4825.

59. Gilbody S., House A., et Sheldon T. Screening and case finding instruments for dépréssion. *Cochrane Database Syst Rev,* 2005 ; 4 : CD002792.

60. Lundh A. [Is there evidence for screening for depression] *? Ugeskr Loeger,* 2008 ; 170:1479.

61. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry,* Lanham : Rowman & Littlefleld, 2008.

62. Medawar C., et Hardon A. *Medicines out of Control ? Antidepressants and the conspiracy ofgoodwill.* Netherlands: Aksant Academie Publishers, 2004.

63. van Marwijk H., Allick G.,p Wegman F., et autres. Alprazolam for dépréssion. *Cochrane Database Syst Rev,* 2012 ; 7 : CD007139.

64. Montejo A., Llorca G., Izquierdo J., et autres. Incidence of sexual dysfunction associated with antidlepressant agents : a prospective multicenter study of 1022

outpatients. Spanish Working Group for the study of psychotropic-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry,* 2001 ; 62 (suppl. 3) : 10-21.

65. Pirraglia PA., Stafford R.S., et Singer D.E. Trends in prescribing of sélective serotonin reuptake inhibitors and other newer antidepressant agents in adult primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry,* 2003 ; 5:153-157.

66. Brownlee S. *Overtreated: why too much medicine is making us sicker and poorer.* New York: Bloomsbury, 2007.

67. Boseley S. They said it was safe. *The Guardian,* 30 octobre 1999.

68. Healy D. *Pharmageddon.* Berkeley: University of California Press, 2012.

69. Internal Eli Lilly mémo. Bad Homburg, 15 mai 1984.

70. Virapen J. *Side Effects:death.* College Station : Virtualbookworm.com Publishing, 2010.

71. Pringle E. Eli Lilly hides data: Zyprexa, Evista, Prozac risk. *Conspiracy Planet.* [En ligne] www.conspiracyplanet.com/channel.cfm?channelid=55&tcontentid =41818tpage=2 (consulté le 28 juin 2012).

72. Teicher M.H., Glod C., et Cole J.O. Emergence of intense suicidai préoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry,* 1990 ; 147: 207-210.

73. Lenzer J. FDA to review “missing" drug company documents. *BMJ,* 2005 ; 330:7.

74. Bouchy C. Internal Eli Lilly memo. 13 novembre 1990.

75. Rosenbaum J.R, Fava M., Hoog S.L., et autres. Sélective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a randomized dinical trial. *Biol Psychiatry,* 1998;44:77-87.

76. Barbui C., Cipriani A., Brambilla R, et autres. “Wish bias" in antidepressant drug trials ? *J Clin Psychopharmacol,* 2004 ; 24:126-130.

77. European Medicines Agency (1999-2000). EMEA/CPMP/2775/99.

78. Lenzer J. Drug secrets : what the FDA isn’t telling. *Slate,* 27 septembre 2005.

79. Lenzer J. Secret US report surfaces on antidepressants in children. *BMJ,* 2004 ; 329:307.

80. Jurand S.H. Lawsuits over antidepressants daim the drug is worse than the disease. American Association for Justice, 1" mars 2003. [En ligne] www. the-freelibrary.eom/_/print/PrintArtide.aspx ?id=99601757 (consulté le 23 décembre 2012).

81. Barbui C., Furukawa T.A., et Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major dépréssion in adults : a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *CMAJ,* 2008; 178:

296-305.

82. Serna M.C., Cruz I., Real J., et autres. Duration and adhérence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatry,* 2010; 25:206-213.

83. Ioannidis J.RA. Ranking antidepressants. *Lancet,* 2009; 373:1759-1760.

84. Laughren T. P. *OverView for December 13 Meeting of Psychopharmacologue Drugs Advisory Committee (PDAC),* 16 novembre 2006. [En ligne] www.fda.gov/ohrms/ dockets/ac/06/briefing/2006-4272bl-01-FDA.pdf (consulté le 22 octobre 2012).

85. Fournier J.C., DeRubeis R. J., Hollon S.D., et autres. Antidepressant drug effects and dépréssion severity. A patient-level meta-analysis, *JAMA,* 2010 ; 303:47-53.

86. DeRubeis, R. J., et Fournier J.C. Dépréssion severity and effect of antidepressant médications. *JAMA,* 2010; 303:1599.

87. Johnson LA. Pfizer disputes daim against antidepressant. *USA Today,* 31 janvier 2013.

88. Babyak M., Blumenthal J.A., Herman S., et autres. Exercise treatment for major depression : maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med,* sept.-oct. 2000;62:633-638.

89. Rimer J., Dwan K., Lawlor D.A., et autres. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev,* 2012 ; 7 : CD004366.

90. Haug T.T., Blomhoff S., Hellstrom K., et autres. Exposure therapy and sertraline in social phobia : 1-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry,* 2003; 182: 312-318.

91. Wikipedia. GlaxoSmithKline. [En ligne] http://en.wikipedia.org/wiki/GlaxoSmithKline (consulté le 20 juin 2012).

92. Herxheimer A. Turbulence in UK medicines régulation : A stink about SSRI antidepressants that isn't going away. Dans K. Glavanis et O. O'Donovan, editors, *Power, Politics and Pharmaceuticals : drug regulation in lreland in the global context.* Cork: Cork University Press, 2008.

93. Grassley C.E. Paxil. Speech at the US Senate. 11 juin 2008.

94. Riddle MA., King RA., Hardin M.T., et autres. Behavioral side effects of fluoxetine in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol,* 1990-1991; 1:193-198.

95. Brynner R., et Stephens T. *Dark Remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine.* New York: Perseus Publishing, 2001.

96. Hansen E.H., et Gyldmark M. [Psychotropic drug use. Distribution and development]. Copenhagen : Sundhedsstyrelsen, 1990.

97. Glass J., Lanctôt K.L., Herrmann N., et autres. Sédative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benehts. *BMJ,* 2005; 331: 1169-1173.

98. de Gage S.B., Bégaud B., Bazin F., et autres. Benzodiazépine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ,* 2012; 345: e6231.

99. Nielsen M. Sélective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) - sales, withdrawal reactions and how drug regulators reacted to this with benzodiazépines as comparator [PhD thesis]. Copenhagen: University of Copenhagen, 2013.

100. Fava GA., Bernardi M., Tomba E., et autres. Effects of graduai discontinuation of sélective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol,* 2007 ; 10: 835-838.

101. Medawar C. The antidepressant web - marketing dépréssion and making medi- cines work. *Int J Risk SafMed,* 1997 ; 10: 75-126.

102. Montgomery SA., et Dunbar G. Paroxetine is better than placebo in relapse prévention and the prophylaxis of récurrent dépréssion. *Int Clin Psychopharmacol,* 1993 Fall; 8 (3): 189-195.

103. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C., et autres. Relapse prévention with antidepressant drug treatment in dépressive disorders: a systematic review. *Lancet,* 2003;361:653-661.

104. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004-05.* [En ligne] www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf (consulté le 26 avril 2005).

Chapitre 18

1. Relier M B., Ryan N.D., Strober M., et autres. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major dépréssion : a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,* 2001 ; 40: 762-772.

2. Bass A. *Side Effects - a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling antidepressant on trial.* Chapel Hill: Algonquin Books, 2008.

3. Jureidini J.N., McHenry L.B., et Mansheld P.R. Clinical trials and drug promotion : sélective reporting of study 329. *Int J Risk Safety Med,* 2008 ; 20:73-81.

4. Jureidini J.N., et McHenry L.B. Conflicted medical journals and the failure of trust. *Accountability in Research,* 2001 ; 18:45-54.

5. More fraud from drug giant GlaxoSmithKline companies - court documents show. *Child Health Safety,* 1er décembre 2010.

6. Moynihan R., et Cassels A. *Selling Sickness : how the world's biggest pharmaceutical companies are tuming us all into patients.* New York: Nation Books, 2005.

7. Boyce J. Disdosure of dinical trial data: why exemption 4 of the freedom of

information act should be restored. *Duke Law & Technology Review,* 2005 ; 3.

8. Jurand S.H. *Lawsuits overAntidepressants Claim the Drug is worse than the Disease.* American Association for Justice. 1er mars 2003. [En ligne] www.thefreelibrary. com/_/print/PrintArtide.aspx?id=99601757 (consulté le 23 décembre 2012).

9. Healy D. *Pharmageddon.* Berkeley: University of California Press, 2012.

10. Brownlee S. *Overtreated: why too much medicine is making us sicker andpoorer.* New York : Bloomsbury, 2007.

11. Kingston A. A national embarrassment. *Maclean's Magazine,* 17 octobre 2012.

12. The creation of the Prozac myth. *The Guardian,* 27 février 2008.

13. Healy D. *Let 7hem Eat Prozac.* New York : New York University Press, 2004.

14. Furukawa T.A. All dinical trials must be reported in detail and made publidy available. *Lancet,* 2004; 329: 626.

15. Harris G. Merck says it will post the results of all drug trials. *New York Times,* 6 septembre 2004.

16. Lenzer J. Secret US report surfaces on antidepressants in children. *BMJ,* 2004 ; 329:307.

17. Lenzer J. Crisis deepens at the US Food and Drug Administration. *BMJ,* 2004; 329:1308.

18. Giles J. Did GSK trial data mask Paxil suicide risk? *New Scientist,* 8 février 2008.

19. Healy D. SSRIs and deliberate self-harm. *Br J Psychiatry,* 2002; 180:547.

20. Khan A., Warner H.A., et Brown *VIA.* Symptom réduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant dinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry,* 2000; 57: 311-317.

21. Power N., et Lloyd K. Response from Pfizer. *Br J Psychiatry, 2002 ;* 180:547-548.

22. Rockhold F., Metz A., et Traber P. Response from GlaxoSmithKline. *Br J Psychiatry,* 2002; 180: 548.

23. Healy D. Did regulators fail over sélective serotonin reuptake inhibitors? *BMJ,* 2006;333:92-95.

24. Healy D., et Cattell D. Interface between authorship, industry and sdence in the domain of therapeutics. *Br J Psychiatry,* 2003; 183: 22-27.

25. Lenzer J. FDA to review “missing" drug company documents. *BMJ,* 2005 ;

330:7.

26. Boseley S. Scandal of scientists who take money for papers ghostwritten by drug companies. *The Guardian,* 7 février 2002.

27. Whittington C. J., Kendall T., Fonagy P., et autres. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood dépréssion : systematic review of published versus unpublished data. *Lancet,* 2004; 363:1341-1345.

28. *Seroxat/Paxil Adolescent Dépréssion. Position piece on the phase III clinical studies.* GlaxoSmithKline document, octobre 1998.

29. Laughren T.P. *OverView for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC),* 16 novembre 2006. [En ligne] www.fda.gov/ohrms/ dockets/ac/06/briefing/2006-4272bl-01-FDA.pdf (consulté le 22 octobre 2012).

30. Internal Eli Lilly mémo. Bad Homburg, 25 mai 1984.

31. Eli Lilly mémo. *Suicide Report for BGA.* Bad Homburg, 3 août 1990.

32. Montgomery S.A., Dunner D.L., et Dunbar G.C. Réduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol,* 1995 ; 5: 5-13.

33. GlaxoSmithKline. *Briefing Document. Paroxetine adult suicidality analysis : major depressive disorder and non-major depressive disorder,* 5 avril 2006.

34. Gunnell D., Saperia J., et Ashby D. Sélective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults : meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. BM7, 2005; 330: 385.

35. Healy D.T. Risk of suicide. BA17,18 février 2005. [En ligne] www.bmj.com/cont ent/330/7488/385?tab-responses (consulté le 18 décembre 2012).

36. Fergusson D., Doucette S., Glass K.C., et autres. Association between suicide attempts and sélective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ,* 2005; 330:396.

37. Menzies K. B. *2006 PDAC Regarding the Results of FDA's Ongoing Meta-Analysis of Suicidality Data from Adult Antidepressant Trials.* FDA, 1er décembre 2006.

38. Schelin E.M. [Healthy skepticism is the best medicine]. *Ugeskr Loeger,* 2010; 172:3361.

39. Lexchin J., et Light D.W. Commercial influence and the content of medical journals. *BMJ,* 2006; 332:1444-1447.

40. Gorman J.M., Korotzer A., et Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major dépressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectr,* 2002 ; 7 (4 suppl. 1) : 40-44.

41. Escitalopram (Lexapro) for dépréssion. *Medical Letter,* 2002 ; 44:83-84.

42. Melander H., Ahlqvist-Rastad J., Meijer G., et autres. Evidence b(i)ased medicine - sélective reporting from studies sponsored by pharmaceutkal industry : review of studies in new drug applications. *BMJ,* 2003 ; 326:1171-1173.

43. Carlsen L.T. [A difficult balance]. *Tænk + Test,* 2003 ; 32:30-33.

44. Lindberg M. [Interesting regard for exports]. *Dagens Medicin,* 29 novembre

2002.

45. [The Danish Drug Agency gives Lundbeck hindwind]. *Politiken,* 13 septembre 2004.

46. [Treatment with antidepressants]. Danish Institute for Rational Drug Therapy. 10 septembre 2004.

47. Dyer O. Lundbeck broke advertising rules. *BMJ,* 2003 ; 326:1004.

48. Cipriani A., Santilli C., Furukawa T.A., et autres. Escitalopram versus other antidepressive agents for dépréssion. *Cochrane Database Syst Rev,* 2009; 2: CD006532.

49. Turner E.H., Matthews A.M., Linardatos E., et autres. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med,* 2008 ; 358:252-260.

50. Gartlehner G., Hansen R.A., Morgan L.C., et autres. Comparative beneflts and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intem Med,* 2011 ; 155: 772-785.

51. Dyer O. Lundbeck broke advertising rules. *BMJ,* 2003 ; 326:1004.

52. Masculine. [En ligne] www.sprunk-jansen.com/da (consulté le 28 octobre 2012).

53. Svanse V.L. (Lundbeck needs to fight for the company's image]. *Berlingske.* 14 mai 2011.

54. Petersen M. *Our Daily Meds.* New York: Sarah Crichton Books, 2008.

55. US Department of Justice. *Drug Maker Forest Pleads Guilty* ; *to pay more than $313 million to resolve criminal charges and False Claims Act allegations,* 15 septembre 2010.

56. Hyltoft V. (Lundbeck partner in settlement about suicides]. *Berlingske,* 8 février 2011.

57. Meier B., et Carey B. Drug maker is accused of fraud. *New York Times,* 25 février 2009.

58. Edwards J. Suit vs. Forest Labs names execs linked to alleged lies about Lexapro, Celexa. *CBS News, Moneywatch,* 26 février 2009.

59. Meier B. A medical journal quandary: how to report on drug trials. *New York Times,* 21 juin 2004.

60. Harris G. Document details plan to promote costly drug. *New York Times,* 1er septembre 2009.

61. US Senate, Committee on Finance. Letter about Lexapro documents. 12 août 2009. (En ligne] www.nytimes.com/packages/pdf/politics/20090831MEDI CARE/20090831_MEDICARE.pdf (consulté en 2011).

62. Olfson M., Blanco *C.,* Liu S.M., et autres. National trends in the office-based treatment *of* children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry,* 2012; 6 août : 1-10.

63. Tyrer P., et Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet,* 2009; 373: 4-5.

64. Rosenheck RA. Pharmacotherapyoffirst-épisode schizophrenia. *Lancet,* 2008; 371:1048-1049.

65. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H., et autres. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised dinical trial. *Lancet,* 2008; 371:1085-1097.

66. Stark J. McGorry aborts teen drug trial. *Sydney Moming Herald,* 21 août 2011.

67. Leucht S., Corves C., Arbter D., et autres. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet,* 2009; 373:31-41.

68. Safer D.J. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Ment Dis,* 2002 ; 190:583-592.

69. Thomley B., et Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ,* 1998; 317:1181-1184.

70. Pfizer mémorandum, 26 avril 1989.

71. Duggan L., Fenton M., Rathbone J., et autres. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev,* 2005 ; 2 : CD001359.

72. Lenzer J. Drug company tries to suppress internal mémos. *BMJ, 2007;* 334: 59.

73. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., et autres. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia : systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ,* 2000; 321:1371-1376.

74. Larsen N.-E. [New medicine has considérable adverse effects]. *Dagens Medicin,* 27 septembre 2001.

75. Sheller *SA.* The Largest Pharma Fraud Whistleblower Case in US history totaling$1.4 billion. Press release, 15 janvier 2009. [En ligne] www.reuters.com/

article/2009/01/15/idUS182128+15-Jan-2009+PRN20090115 (consulté le 17 juillet 2013).

76. Berenson A. Eli Lilly said to play down risk of top pill. *New York Times,* 17 décembre 2006.

77. Spielmans G.I., et Parry PI. From evidence-based medicine to marketing-based medicine : evidence from internal industry documents. *Bioethical Inquiry,* 2010. DOI 10.1007/sll673-010-9208-8.

78. Dyer O. Lilly investigated in US over the marketing of olanzapine. *BMJ, 2007 ;* 334:171.

79. Schneider L.S., Dagerman K.S., et Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA,* 2005; 294:1934-1943.

80. McGauran N., Wieseler B., Kreis J., et autres. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials,* 2010; 11: 37.

Chapitre 19

1. Adams S. *Roche versus Adams.* London : J. Cape, 1984.

2. Kesselheim A.S., Studdert D M., et Mello M.M. Whistle-blowers' expériences in fraud litigation against pharmaceutical companies. *N Engl J Med,* 2010; 362: 1832-1839.

3. Rost P. *The Whistleblower: confessions ofa Healthcare hitman.* New York: Soft Skull Press. 2006.

4. Mundy A. *Dispensing with the Truth.* New York: St. Martin s Press, 2001.

5. Drug Industry Document Archive. University of California, San Francisco. [En ligne] http://dida.library.ucsf.edu/search7querysargumentative (consulté le 21 septembre 2012).

6. Day M. Dont blâme it all on the bogey. *BMJ. 2007* ; 334:1250-1251.

7. Shuchman M. Drug company threatens legal action over Canadian guidelines. *BMJ,* 1999; 319:1388.

8. Tougaard H., et Hundevadt K. [The golden promises of the gynaecologists]. *Jyllandsposten,* 18 janvier 2004.

9. Villesen K. [The drug companies eam fortunes while raising doubt]. *Information,* 9 décembre 2011.

10. Glaxo "downplayed" waming on heart-attack risk from AIDS drug. *The Independent,* 12 mai 2008.

11. Brix S.M. [Researcher receives death threats]. *Universitetsavisen,* 2008; 14:5.

12. Pemer A.. Haase N., Guttormsen A.B., et autres. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N *Engl J Med,* 2012 ;

367:124-134.

13. Klawitter U., et Stief M. Demand for correction of article entitled “Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer’s Acetate in Severe Sepsis“ (publié en ligne le 27 juin 2012). Letter, 9 juillet 2012.

14. Corrections. *N Engl J Med,* 2012; 367:481.

15. Kupferschmidt K. Squabble Over NEJM paper puts spotlight on antishock drug. *ScienceInsider,* 2 août 2012.

16. Braithwaite *J. Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry.* London : Routledge & Kegan Paul, 1984.

17. Brynner R., et Stephens T. *Dark Remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine.* New York: Perseus Publishing, 2001.

18. Kassirer J. P. *On the Take : haw medicine s complicity with big business can endanger yourhealth.* Oxford: Oxford University Press, 2005.

19. Fries J.F. Letter to Raymond Gilmartin re: physician intimidation. 9 janvier 2001. Merck. Bâtes No MRK-ABH0002204 to MRK-ABH0002207. [En ligne] www.vioxxdocuments.com/Documents/Krumholz_Vioxx/Fries2001.pdf (consulté le 10 octobre 2007).

20. Wood S. Eric Topol loses provost/chief academie officer titles at Cleveland Clinic and Lerner College. *Heartwire,* 12 décembre 2005.

21. Rout M. Vioxx maker Merck and Co drew up doctor hit list. *The Australian,* 1er avril 2009.

22. Blowing the whistle on the FDA : an interview with David Graham. *Multinational Monitor,* 2004; 25 (12).

23. Lenzer J. Crisis deepens at the US Food and Drug Administration. *BMJ,* 2004 ; 329:1308.

24. Graham D. J., Campen D., Hui R., et autres. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cydo-oxygenase 2 sélective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs : nested case-control study. *Lancet,* 2005 ; 365: 475-481.

25. Lenzer *J.* Public interest group accuses FDA of trying to discredit whistleblower. *BMJ,* 2004; 329:1255.

26. Lenzer *J.* US govemment agency to investigate FDA over rofecoxib. *BMJ,* 2004 ; 329:935.

27. Lenzer J. FDA bars own expert from evaluating risks of painkillers. *BMJ,* 2004 ; 329:1203.

28. Lenzer J. Pfizer criticised over delay in admittingdrugsproblems. *BMJ,* 2004; 329:935.

29. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet,* 2004;364:1995-1996.

30. Eaton L. Editor daims drug companies have a “parasitic” relationship with jour nais. *BMJ,* 2005 ; 330: 9.

31. Andersen N.V., et Drachmann H. [Pharmaceutical giant blacklisted]. *Politiken,* 25 mars 2004.

32. [Verdict in the Press Council in case 2004-6-45]. *Pressenævnet,* 18 août 2004.

33. Grill M. *Kranke Geschäfte: wie die Pharmaindustrie uns manipuliert.* Hamburg: Rowohlt Verlag, 2007.

34. Mello M.M., Clarridge B.R., et Studdert D.M. Academie medical centers’ standards for clinical-trial agreements with industry. N *Engl J Med,* 2005 ; 352 : 2202-2210.

35. Williams H.C. Evening primrose oil for atopie dermatitis. *BMJ,* 2003; 327: 1358-1359.

36. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry.* Lanham : Rowman & Littlefield, 2008.

37. Boseley S. Bitter pill. *The Guardian,* 7 mai 2001.

38. Schafer A. Biomédical conflicts of interest : a defence of the séquestration thesis - leaming from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethics,* 2004 ; 30:8-24.

39. Healy D. *Let Them Eat Prozac.* New York: New York University Press, 2004.

40. Healy D. Medical partisans? Why doctors need conflicting interests. *Aust* N *Z J Psychiatry,* 2012 ; 46: 704-707.

41. Baylis F. The Olivieri debade : where were the heroes of bioethics ? *J Med Ethics,* 2004;30:44-49.

42. Dyer C. Aubrey Blumsohn, academie who took on industry. *BMJ,* 2010; 340: 22-23.

43. Revill J. Doctor accuses drug giant of “unethicaT secrecy. *Observer,* 4 décembre 2005.

44. Revill J. How the drugs giant and a lone academie went to war. *Observer,* 4 décembre 2005.

45. Dyer C. Professor to face GMC over his daim to hâve seen full trial data. *BMJ,* 2009;339:774-775.

46. Gomall J. A very public break-up. *BMJ,* 2010 ; 340:180-183.

47. Wilmshurst P. The effects of the libel laws on science - a personal expérience. *Radical Statistics,* 2011:104:13-23.

48. Wikipedia. Simon Singh. [En ligne] http://en.wikipedia.org/wiki/Simon_Singh (consulté le 17 juin 2010).

49. Singh S. This is goodbye. *The Guardian,* 12 mars 2010.

50. Dyer C. Charity sets up fund to defend researcher being sued for libel. *BMJ,* 2008;337:1313.

51. Tanne J.H. FDA places “black box” warning on antidiabetes drugs. *BMJ,* 2007; 334:1237.

52. Burton B. Diabètes expert accuses drug company of “intimidation”. *BMJ, 2007* ; 335:1113.

53. Cohen D. Drug study secrecy puts lives at risk. *Index on Censorship,* 29 novembre 2011.

54. DeAngelis C.D., et Fontanarosa P.B. Ensuring integrity in industry-sponsored research. *JAMA,* 2010; 303:1196-1198.

55. Lenzer J., et Brownlee S. Reckless medicine. *Discover,* 2010 ; 11: 64-76.

56. Gøtzsche P.C., Hrôbjartsson A., Johansen H.K., et autres. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA,* 2006; 295: 1645-1646.

57. Gøtzsche P.C., Hrôbjartsson A., Johansen H.K., et autres. [Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials : secondary publication]. *Ugeskr Loeger,* 2006; 168: 2467-2469.

58. Gomall J. Research transparency: industry attack on academies. *BMJ,* 2009; 338: 626-628.

Chapitre 20

1. Angell M. *The Truth about the Drug Companies : how they deceive us and what to do about it.* New York: Random House, 2004.

2. Federal Trade Commission. *Generic Drug Entry Prior to Patent Expiration : an FTC study,* juillet 2002. [En ligne] www.ftc.gov/os/2002/07/genericdrugstudy. pdf (consulté le 1er novembre 2007).

3. Relman A.S., et Angell M. America’s other drug problem : how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic,* 16 décembre 2002: 27-41.

4. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry.* London : Routledge & Kegan Paul. 1984.

5. Adams S. *Roche versus Adams.* London: J. Cape, 1984.

6. Clinard M.B., et Yeager P.C. *Corporate Crime.* New Brunswick: Transaction Publishers, 2006.

7. Goozner M. *The $800 Million Pill : the truth behind the cost ofnew drugs.*

Berkeley : University of California Press, 2005.

8. Nelson R. Debate over ritonavir price increase gains momentum. *Lancet,* 2004 ; 363:1369.

9. Brody H. *Hooked : ethic, the medical profession, and the pharmaceutical industry.* Lanham : Rowman 8t Littlefield, 2008.

10. Hemmingsen M.A. [Antidepressant medicine increases by 1200 percent in three months]. *Dagens Medicin,* 17 septembre 2010.

11. Andersen L. [Drug prices will be trenched). *Jyllandsposten,* 30 mars 2007.

12. DillingS. [Price for cholestérol lowering drug explodes]. *Politiken,* 28 mars 2007.

13. Svanso V.L. [Lundbeck purchase costs a court case]. *Berlingshe,* 21 février 2009.

14. Drug company granted monopoly - price of drug increases 15000%. *Pioneer Press,* 14 mars 2011.

15. Messori A., Cicchetti A.,et Patregani L. Relating price détermination todisease prevalence. *BMJ.* 2010; 341:417-418.

16. Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. *J Clin Invest,* 2006; 116: 2837-2842.

17. PBS. The Other Drug War. Interview with Marcia Angell, 26 novembre 2002. [En ligne] www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/other/interviews/angell.html (consulté le 4 avril 2005).

18. Steenberger A., Larsen K., et Bundgaard B. [The minister of health wishes to discuss prioritisation with the régions]. *Ugeskr Loeger,* 2011; 173:472.

19. Svanso V.L., et Hyltoft V. [The régions at war with the drug industry]. *Berlingske,* 3 février 2011.

20. Quotations. *Ugeskr Loeger,* 2010; 172:1568.

21. Svanso V.L., et Hyltoft V. [Drug industry under pressure]. *Berlingske,* 3 février 2011.

22. Cumming J., Mays N., et Daubé J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ,* 2010; 340:1224-1227.

23. Mintzberg H. Patent nonsense: evidence tells of an industry out of social control. *CMAJ,* 2006; 175:374.

24. Stevens A. J., Jensen JJ., Wyller K., et autres. The role of public-sector research in the discovery of drugs and vaccines. *N Engl J Med,* 2011; 364: 535-541.

25. Light D.W., et Lexchin J.R. Pharmaceutical research and development : what do we get for all that money ? *BMJ,* 2012 ; 344 : e4348.

26. The Association of the British Pharmaceutical Industry. *Guidance on Collaboration between Healthcare Professionals and the Pharmaceutical Industry,* 29 mars 2012. [En ligne] www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Pages/collabo-ration-guidance.aspx (consulté le 27 décembre 2012).

27. Braillon A., Bewley S., Herxheimer A., et autres. Marketing versus evidence-based medicine. *Lancet,* 2012; 380:340.

28. Goldacre B. *Bad Pharma.* London : Fourth Estate, 2012.

29. Beran D., Capewell S., de Courten M., et autres. The International Diabètes Fédération : losing its credibility by partnering with Nestlé ? *Lancet,* 2012 ; 380 : 805.

30. Danish Association of the Pharmaceutical Industry. [Revised collaborative agreement between the Medical Association and the Danish Association of the Pharmaceutical Industry about clinical trials and non-intervention studies]. 1er juin 2010.

31. Abramson J. *Overdo $ed America: the broken promise of American medicine.* New York; Harper Collins, 2004.

32. Huskisson E.C., Woolf D.L., Balme H. W., et autres. Four new anti-inflammatory drugs: responses and variations. *Br Med J,* 1976; 1:1048-1049.

Chapitre 21

1. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it.* New York : Random House, 2004.

2. Moynihan R., et Cassels A. *Selling Sickness: how the world'sbiggest pharmaceutical companies are tuming us all into patients.* New York: Nation Books, 2005.

3. Weingart S.N., Wilson R.M., Gibberd R.W., et autres. Epidemiology of medical error. *BMJ.* 2000 ; 320:774-777.

4. Starfield B. Is US health really the best in the world ? JAMA, 2000; 284:483-485.

5. Lazarou J., Pomeranz B.H., et Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA,* 1998; 279:1200-1205.

6. Ebbesen J., Buajordet I., Erikssen *J.,* et autres. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intem Med,* 2001 ; 161: 2317-2323.

7. Archibald K., Coleman R., et Foster C. Open letter to UK Prime Minister David Cameron and Health Secretary Andrew Lansley on safety of medicines. *Lancet,* 2011;377:1915.

8. Centers for Disease Control and Prévention. *Leading Causes of Death.* [En

ligne] www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm (consulté le 5 février 2013).

9. Lenzer J. Anticoagulants cause the most serious adverse events, finds US analysis. *BMJ*, 2012; 344 : e3989.

10. Centers for Disease Control and Prévention. *Tobacco-RelatedMortality*. [En ligne] www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_related_mortality/ (consulté le 2 février 2013).

11. Iyer S., Naganathan V., McLachlan A.J., et autres. Médication withdrawal trials in people aged 65 years and older : a systematic review. *Drugs Aging*, 2008 ; 25 : 1021-1031.

12. Petersen M. *Our Daily Meds.* New York : Sarah Crichton Books, 2008.

13. Rennie D. When evidence isn't : trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy*, juillet 2007: 991-1012.

14. Kassirer J.P. *On the Take : how medicine's complicity with big business can endanger yourhealth.* Oxford: Oxford University Press, 2005.

15. Smith R. *Vie Trouble with Medical Joumals.* London : Royal Society of Medicine, 2006.

16. Brownlee S. *Overtreated: why too much medicine is making us sicker and poorer.* New York: Bloomsbury, 2007.

17. World Health Organizatkm. *World Health Report 2003 - shaping the future*, 2003. [En ligne] www.who.int/whr/2003/annex_4_en.xls (consulté le 20 décembre 2012).

18. Reinhardt U.E., Hussey P.S., et Anderson G.F. U.S. health care spending in an international context. *Health Aff (Millwood)*, 2004; 23:10-25.

19. Roehr B. Health care in US ranks lowest among developed countries, Commonwealth Fund study shows. *BMJ*, 2008; 337 : a889.

20. Starfield B., Shi L., Grover A., et autres. The effects of specialist supply on populations' health: assessing the evidence. *Health Aff (Millwood)*, 15 mars 2001. DOI: 10.1377/hlthaff.w5.97.

21. World Health Organization. *The World Medicines Situation.* [En ligne] http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6160e/6.html#Js6160e.6 (consulté le 6 février 2013).

22. Wealth but not health in the USA. *Lancet*, 2013 ; 381:177.

23. Nolte E., et McKee C.M. Measuring the health of nations : updating an earlier analysis. *Health Aff (Millwood)*, 2008; 27:58-71.

24. Avendano M., Glymour M.M., Banks J., et autres. Health disadvantage in US adults aged 50 to 74 years : a comparison of the health of rich and poor Americans with that of Europeans. Am *J Public Health*, 2009; 99: 540-548.

25. Jachuck S.J., Brierley H., Jachuck S., et autres. The effect of hypotensive drugs on the quaüty of life. *J R Coll Gen Pract,* 1982 ; 32:103-105.

26. Krogsboll L.T., Jorgensen K.J., Gronhoj Larsen C., et autres. General health checks for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD009009.

27. Johnston M.E., Gibson ES., Terry CW., et autres. Effects of labelling on income, work and social function among hypertensive employées. *J Chronic Dis,* 1984 ; 37:417-423.

28. Butt D.A., Mamdani M., Austin P.C., et autres. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intem Med,* 2012; 172: 1739-1744.

29. Abramson J. *Overdo $ed America.* New York: Harper Collins, 2004.

30. Oliver M. Let's not tum elderly people into patients. *BMJ,* 2009; 338: b873.

31. Cacciotti J., et Clinton P. Pharm Exec 50 : growth from the bottom up. *Pharma-ceutical Executive,* 1er mai 2012. [En ligne] www.pharmexec.com/pharmexec/Noteworthy/Pharm-Exec-50-Growth-from-the -Bottom-Up/ArticleStandard/ Artide/detail/773562 (consulté le 17 juillet 2013).

32. Berwick D.M., et Hackbarth, A. Eliminating waste in US health care. *JAMA,* 2012;307:1513-1516.

33. Liberati A., et Magrini N. Information from drug companies and opinion leaders. *BMJ,* 2003;326:1156-1157.

34. Tanne J.H. US healthcare executives hit pay jackpot. *BMJ,* 2011 ; 343 : d8330.

35. Whelton R.S. *Effects of Excessive CEO Pay on U.S. Society.* [En ligne] www.svsu. edu/emplibrary/Whelton%20artide.pdf (consulté le 6 novembre 2007).

36. Schafer A. Biomédical conflicts of interest : a defence of the sequestration thesis - leaming from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethics,* 2004 ; 30:8-24.

37. Relman A. *A Second Opinion : rescuing America s health care.* New York: Public Affairs, 2007.

38. Krimsky S. *Science in the Private Interest* : *has the lure of profits corrupted biomédical research ?* Lanham: Rowman & Littlefield, 2003.

39. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry.* London : Routledge & Kegan Paul, 1984.

40. Goozner M. *The $800 Million Pill : the truth behind the cost ofnew drugs.* Berkeley : University of California Press, 2005.

41. Abraham J. *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry.* London : UCL

Press, 1995.

42. Day M. MRC says it will invent, develop, and market its own drugs. *BMJ*, 2007; 334:1025.

43. Bloemen S., et Hammerstein D. Time for the EU to lead on innovation. *Health Action International Europe and Trans Atlantic Consumer Dialogue*, avril 2012.

44. Bassand J.-P., Martin J., Rydén L., et autres. The need for resources for dinical research : The European Society of Cardiology calls for European, international collaboration. *Lancet*, 2002; 360:1866-1869.

45. Gøtzsche P.C., Hansen M., Stoltenberg M., et autres. Randomized, placebo controlled trial of withdrawal of slow-acting antirheumatic drugs and of observer bias in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1996; 25:194-199.

46. Relman A.S., et Angell M. America's other drug problem : how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*, 16 décembre 2002: 27-41.

47. Gøtzsche P.C. Blinding during data analysis and writing of manuscripts. *Controlled Clin Trials*, 1996; 17: 285-290.

48. Borst-Eilers E. Assessing hospital technology in the Netherlands: new treatments are paid for only if they are part of an évaluation. *BMJ*, 1993 ; 306:226.

49. Garattini S., et Bertele V. How can we regulate medicines better? *BMJ*, 2007; 335:803-805.

50. Liberati A., Traversa G., Moja L.P., et autres. Feasibility and challenges of independent research on drugs : the Italian Medicines Agency (AIFA) expérience. *Eur J Clin Invest, 2010* ; 40:69-86.

51. Light D.W., et Lexchin J.R- Pharmaceutical research and development : what do we get for all that money ? BMJ, 2012 ; 344 : e4348.

52. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et autres. Réduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002;346:393-403.

53. Ioannidis J.P., et Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials : an évaluation of 7 medical areas. *JAMA*, 2001 ; 285:437-443.

54. Savulescu J., Chalmers I., et Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically ? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ*, 1996; 313:1390-1393.

55. Goldbeck-Wood S. Denmark takes a lead on research ethics. *BMJ*, 1998; 316: 1189.

56. Goldacre B. *BadPharma*. London: Fourth Estate, 2012.

57. Lundh A., Krogsboll L.T., et Gøtzsche P.C. Access to data in industry

-sponsored trials. *Lancet,* 2011; 378:1995-1996.

58. Lundh A., Krogsboll L.T., et Gøtzsche P.C. Sponsors' participation in conduct and reporting of industry trials : a descriptive study. *Trials,* 2012 ; 13:146.

59. Heran B.S., Wong M.M.Y., Heran I.K., et autres. Blood pressure lowering efficacy of angiotens in converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev,* 2008; 4: CD003823.

60. *Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council,* 15 décembre 2010.

61. Gøtzsche P.C., Liberati A., Luca P., et autres. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Ass Health Care,* 1996 ; 12: 238-246.

62. Apolone G., Joppi R., Bertele V., et autres. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe : regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Br J Cancer,* 2005 ; 93: 504-509.

63. Garattini S., et Bertele V. Efhcacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ,* 2002;325:269-271.

64. Machin D., Stenning S.P., Parmar M.K.B., et autres. Thirty years of Medical Research Council randomized trials in solid tumours. *Clin Oncol,* 1997; 9: 100-114.

65. Soares H.P., Kumar A., Daniels S., et autres. Evaluation of new treatments in radiation oncology: are they better than standard treatments? JAMA, 2005; 293: 970-978.

66. Kumar A., Soares H., Wells R., et autres. Are experimental treatments for cancer in children superior to established treatments? Observational study of randomised controlled trials by the Children's Oncology Group. *BMJ,* 2005 ; 331 : 1295-1298.

67. Avorn J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs.* New York: Vintage Books, 2005.

68. Rochon P.A., Fortin P.R., Dear K.B., et autres. Reporting of âge data in dinical trials of arthritis. Dehciencies and solutions. *Arch lntern Med,* 1993 ; 153 : 243-248.

69. Van Spall H.G., Toren A., Kiss A., et autres. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals : a systematic sampling review. *JAMA,* 2007 ; 297:1233-1240.

70. Cerreta F., Eichler H.G., et Rasi G. Drug policy for an aging population - the European Medicines Agency's gériatrie medicines strategy. *N Engl J Med,* 2012 ; 367:1972-1974.

71. World Medical Association. *Ethical Principes for Medical Research Involving Human Subjects,* 2008. [En ligne] www.wma.net/en/30publications/10policies/ b3/ (consulté le 17 juillet 2013).

72. Whitaker R. *Anatomy ofan Epidémie.* New York: Random House, 2010.

73. Strom B.L. How the US drug safety System should be changed. *JAMA,* 2006; 295:2072-2075.

74. Ray W.A., et Stein C.M. Reform of drug régulation - beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med,* 2006; 354:194-201.

75. Newman M. Bitter pills for drug companies. *BMJ,* 2010; 341 : c5095.

76. Alsman S.W. [Hidden research led to wrong recommendations about happy pills]. *0konomisk Ugebrev,* 3 mai 2004.

77. Senate Republican Policy Committee. *Legislative Notice No. 13. S. 1082 - Vie FDA Revitalization Act.* [En ligne] http://rpc.senate.gov/_files/L13S1082FDA-RevitalizationAct043007KP. pdf (consulté le 30 octobre 2007).

78. Suntharalingam G., Perry M.R., Ward S., et autres. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD 28 monoclonal antibody TGN 1412. *N Engl J Med,* 2006; 355:1018-1028.

79. Lenzer J., et Brownlee S. An untold story? *BMJ,* 2008;336:532-534.

80. Gøtzsche P.C. Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials,* 2011 ; 12: 249.

81. Danish Medicines Agency. *[Danish Medicines Agency's Performance Contract 2007-2010*]. [En ligne] www.laegemiddelstyrelsen.dk/db/filarkiv/6653/resul- tatkontrakt2007_2010.pdf (consulté le 15 août 2008).

82. Okie S. Safety in numbers - monitoring risk in approved drugs. *N Engl J Med,* 2005;352:1173-1176.

83. Carlsen L.T. [A difficult balance]. *Toenk + Test,* 2003 ; 32:30-33.

84. Mundy A. *Dispensing with the Truth.* New York: St. Martin s Press, 2001.

85. Schwartz L.M., Woloshin S., et Welch H.G. Using a drug facts box to commu- nicate drug benefits and harms : two randomized trials. *Ann Intern Med,* 2009 ; 150:516-527.

86. Woloshin S., Schwartz L.M., et Welch H.G. *Knowyour Chances: understanding health statistics.* Berkely: University of California Press, 2008.

87. Woloshin S., et Schwartz L.M. Think inside the box. *New York Times,* 2011 juillet 4.

88. Chren M.M., et Landefeld C.S. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA,* 1994 ; 271: 684-689.

89. Brennan T.A., Rothman D. J., Blank L., et autres. Health industry practices that create conflicts of interest : a policy proposai for academie medical centers.

JAMA, 2006;295:429-433.

90. Tougaard H., et Hundevadt K. [The golden promises of the gynaecologists]. *Jyllandsposten*, 18 janvier 2004.

91. Fugh-Berman A., McDonald C.P., Bell A.M., et autres. Promotional tone in reviews of menopausal hormone therapy after the women's health initiative : an analysis of published articles. *PLoS Med*, 2011 ; 8: e1000425.

92. Singer N. Medical papers by ghostwriters pushed therapy. *New York Times*, 4 août 2009.

93. Rosenberg M. Pfizer's ghostwritten journal articles are still standing, still bogus. *Online Journal*, 23 février 2010.

94. Gatzsche P.C. *Mammography Screening: truth, lies and controversy.* London: Raddiffe Publishing, 2012.

95. Conflicts of interest in biomédical research. *Canadas Voice for Academies*, 2003 ; 50: février.

96. Elliott C. Pharma goes to the laundry: public relations and the business of medical éducation. *Hastings Cent Rep*, 2004 ; 34:18-23.

97. Willman D. How a new policy led to seven deadly drugs. *Los Angeles Times*, 20 décembre 2000.

98. Bindslev J.B., Schroll J., Gatzsche P.C., et autres. Underreporting of conflicts of interest in dinical practice guidelines : cross-sectional study. *BMC Med Ethics*, 2013:14:19.

99. Steinbrook R. Controlling conflict of interest - proposais from the Institute of Medicine. *N Engl J Med*, 2009;360:2160-2163.

100. Zinner D.E., Bolcic-Jankovic D., Clarridge B., et autres. Participation of academie scientists in relationships with industry. *Health Aff*, 2009; 28:1814-1825.

101. Lenzer J. French guidelines are pulled over potential bias among authors. *BMJ*, 2011;342:d4007.

102. Clinard M.B., et Yeager P.C. *Corporate Crime.* New Brunswick: Transaction Publishers, 2006.

103. Reuters. *Factbox - The 20 largest pharmaceutical companies*, 26 mars 2010. [En ligne] www.reuters.com/article/2010/03/26/pharmaceutical-mergers-idUSN2612865020100326 (consulté le 17 juin 2012).

104. Wikipedia. List of countries by GDP (nominal). [En ligne] http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_GDP_(nominal) (consulté le 30 juin 2012).

105. Annas G. J. Corporations, profits, and public health. *Lancet*, 2010 ; 376:583-584.

106. Thomas K., et Schmidt M.S. Glaxo agréés to pay $3 billion in fraud settlement. *New York Times,* 2012 juillet 2.

107. Khan H., et Thomas P. Drug giant AstraZeneca to pay $520 million to settle fraud case. *ABC News,* 27 avril 2010.

108. Brynner R., et Stephens T. *Dark Remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine.* New York: Perseus Publishing, 2001.

109. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004-05.* [En ligne] www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf (consulté le 26 avril 2005).

110. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA,* 2000; 283:373-380.

111. Grill M. *Kranke Geschäfte: wie die Pharmaindustrie uns manipuliert.* Hamburg: Rowohlt Verlag, 2007.

112. Ziegler M.G., Lew P., et Singer B.C. The accuracy of drug information from pharmaceutical sales représentatives. *JAMA,* 1995; 273:1296-1298.

113. Dana J., et Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA,* 2003; 290: 252-255.

114. Moynihan R., Heath I., et Henry D. Selling sickness : the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ,* 2002; 324:886-891.

115. Campbell E.G. Doctors and drug companies : scrutinizing influential relationships. *N Engl J Med,* 2007; 357:1796-1797.

116. Steinman M A., Shlipak M.G., et McPhee S.J. Of principles and pens : attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions. *Am J Med,* 2001; 110: 551-557.

117. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry.* Lanham: Rowman & Littlefield, 2008.

118. Campbell E.G., Gruen R.L., Mountford J., et autres. A national survey of physician-industry relationships. *N Engl J Med,* 2007; 356:1742-1750.

119. Lenzer J. Many US medical associations and disease awareness groups dépend heavily on funding by drug manufacture ». *BMJ,* 2011 ; 342 : d2929.

120. Campbell E.G., Weissman J.S., Ehringhaus S., et autres. Institutional academie industry relationships. *JAMA,* 2007; 298:1779-1786.

121. Revill J. Doctor accuses drug giant of “unethical” secrecy. *Observer,* 4 décembre 2005.

122. Steinbrook R. Physician-industry relations - will fewer gifts make a différence ? *N Engl J Med,* 2009 ; 360:557-559.

123. Roehr B. US Institute of Medicine report calls for an end to firms’ drug and

device promotion to doctors. *BMJ,* 2009; 338:1100.

124. Steinman M.A., Landefeld C.S., et Baron R.B. Industry support of CME - are we at the tipping point ? *N Engl J Med,* 2012 ; 366:1069-1071.

125. Norris S.L., Holmer H.K., Ogden L.A., et autres. Characteristics of physicians receiving large payments from pharmaceutical companies and the accuracy of their disclosures in publications : an observational study. *BMC Medical Ethics,* 2012;13:24.

126. Arnfred C.E., Pedersen L.N., et Agger C. [Politicians feel cheated by lobby-doctors]. *Jyllandsposten,* 29 août 2011.

127. Thirstrup S. [Can you sell diseases]? *Rationel Farmakoterapi,* décembre 2010.

128. Borg O. [Pill ads are distributed in school yards]. *Jyllands-Posten,* 1er novembre 2011.

129. HerxheimerA. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ,* 2003; 326:1208-1210.

130. Rathje M. [Heart Association scares the Danes]. TV2 *News,* 20 avril 2012.

131. Cassidy J. The International Alliance of Patients' Organizations. *BMJ,* 2011; 342:d3485.

132. [Danish Association of the Pharmaceutical Industry's collaboration with patient associations and others in 2010]. 2010. [En ligne] www.lifdk.dk/graphks/Lif/Inside%20Lif/2011/09/Medlemmers%20samarbejde %20med%20patientfore- ninger%20m.v.%202010.pdf (consulté le 28 juin 2011).

133. Wolfe S. The seven-year rule for safer prescribing. *Aust Prescr,* 2012 ; 35 : 138-139.

134. Jelinek G *A.,* et Brown A.F. A stand against drug company advertising. *Emergency Medicine Australasia,* 2011;23:4-6.

135. Altman D.G. The scandai of poor medical research : we need less research, better research, and research done for the right reasons. *BMJ,* 1994; 308: 283-284.

136. Lexchin J., et Light D.W. Commercial influence and the content of medical joumals. *BMJ,* 2006; 332:1444-1447.

137. Lundh A., Barbateskovic M., Hrôbjartsson A., et autres. Conflicts of interest at medical journals : the influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue - cohort study. *PLoS Med,* 2010 ; 7 : el000354.

138. Smith R., et Roberts I. Patient safety requires a new way to publish dinical trials. *PLoS Clin Trials.* 2006; 1 : e6.

139. Clinical knowledge : from accèss to action. *Lancet,* 2008 ; 371: 785.

140. Schwartz L., Woloshin S., et Moynihan R. Who's watching the watchdogs ? *BMJ,* 2008;337:a2535.

Chapitre 22

1. Gøtzsche P.C., et Hröbjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane DataBase Syst Rev,* 2008; 3 : CD000193.

2. Frankfurt H. *On Bullshit.* Princeton, NJ : Princeton University Press, 2005.

3. Godlee F. Editor's choice : say no to the free lunch. *BMJ,* 16 avril 2005.

4. Fugh-Berman A. Doctors must not be lapdogs to drug flrms. *BMJ,* 2006; 333 : 1027.

5. Grill M. *Kranke Geschäfte : wie die Pharmamdustrie uns manipuliert.* Hamburg: Rowohlt Verlag, 2007.

6. Nabi G., Cody J.D., Ellis G., et autres. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane DataBase Syst Rev,* 2006 ; 4 : CD003781.

7. Andersen N.V. [Gunnar Lose vs. Yamanouchi). *Ugeskr Loeger,* 2006; 168: 546-549.

8. Andersen N.V. [Gunnar Lose considers the committee on scientific dishonesty]. *Ugeskr Læger,* 2006; 168: 719-721.

9. Chapple C.R., Martinez-Garcia R., Selvaggi L,, et autres. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome : results of the STAR trial. *Eur Urol,* 2005;48:464-470.

10. Jonas U., et Rackley R.R. *Eur Urol,* 2006; 49:187-188; author reply 188-190.

11. Rasmussen L.I. [Danes suffer from 12 million diseases]. *Ugeskr Loeger,* 2011; 173:1767.

12. Andersen N.V. [The drug industry increases lobbyism]. *Mandag Morgen, 3* septembre 2007: 20-23.

13. Krogsboll L.T., Jorgensen K.J., Gronhoj Larsen C., et autres. General health checks for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane DataBase Syst Rev,* 2012; 10: CD009009.

14. Krogsball L.T., Jargensen K.J., Granhaj Larsen C., et autres. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis *BMJ,* 2012; 345: e7191.

15. Lifestyle intervention in a general population for prévention of ischaemic heart disease. Study record. [En ligne] http://clinicaltrials.gov/ct2/results2term-inter99&Search=Search (consulté le 3 juin 2013).

16. Kvist J. [The possibility of suicide]. *Berlingske Tidende,* 3 novembre 2002.

17. Getz L., Sigurdsson J.A., Hetlevik I.. et autres. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines : modelling study. *BMJ,* 2005 ; 331:551.

18. Getz L., Kirkengen A.L., Hetlevik I., et autres. Ethical dilemmas arising from implémentation of the European guidelines on cardiovascular disease prévention in dinical practice. A descriptive epidemiological study. *ScandJ Prim Health Care,* 2004;22:202-208.

19. Alonso-Coello P., Garcia-Franco A.L., Guyatt G., et autres. Drugs for pre-osteo- porosis : prevention or disease mongering? *BMJ,* 2008 ; 336:126-129.

20. Abramson J. *OverdoSed America.* New York: Harper Collins, 2004.

21. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., et autres. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet,* 1996; 348:1535-1541.

22. Erviti J. Bisphosphonates : do they prevent or cause bone fractures ? *Drug and Therapeutics Bulletin of Navarre,* 2009 ; 17:65-75.

23. Erviti J., Alonso À., Oliva B., et autres. Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women : a nested case-control study. *BMJ Open,* 2013 ; 3 : e002091.

24. Abrahamsen B., Eiken P., et Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab,* 2010; 95: 5258-5265.

25. Moynihan R., et Cassels A. *SellingSickness : how the world's biggestpharmaceutical companies are tuming us all into patients.* New York: Nation Books, 2005.

26. Montori V.M., Isley W.L., et Guyatt G.H. Waking up from the DREAM of preventing diabètes with drugs. *BMJ,* 2007; 334: 882-884.

27. Coombes R. Having the last laugh at big pharma. *BMJ,* 2007 ; 334: 396-397.

28. HAVIDOL: female testimonial. [En ligne] www.youtube.com/watch7v-sQw_cdhXGco.

29. A new épidémie (motivational deficiency disorder). [En ligne] www.youtube.com/watch ?v- Ropp JOt RLe4.

30. Moynihan R. Scientists find new disease : motivational deficiency disorder. *BMJ,* 2006; 332: 745.

31. Whitehead S. Fashionable to criticise the drug industry? *BMJ,* 2012; 345: e7089.

32. Gøtzsche P.C. Lecture. Efficacité et effets indésirables des produits de santé: données confidentielles ou d'intérêt public ? [En ligne] www.prescrire.org/Docu/Archive/docus/PiluledOr2013_Conf_Gøtzsche.pdf (consulté le 8 février 2013).

À PROPOS DE L'AUTEUR

Le professeur Peter C. Gøtzsche a obtenu une maîtrise en biologie et chimie en 1974 et son diplôme de médecin en 1984. Il est spécialisé en médecine interne ; il a travaillé en études cliniques et en affaires réglementaires dans l'industrie pharmaceutique de 1975 à 1983 puis dans des hôpitaux de Copenhague, de 1984 à 1995. Il est cofondateur de la Collaboration Cochrane en 1993 et a mis sur pied le Centre Cochrane nordique, la même année. Il devint professeur de l'analyse et de la conception de la recherche clinique en 2010 à l'Université de Copenhague.

Peter Gøtzsche a publié plus de 50 articles dans les « cinq grandes » revues (*British Medical Journal (BMJ), Lancet, JAMA (Journal ofthe American medical Association), Annals of Internal Medicine* et *New England Journal of Medicine*) et ses travaux scientifiques ont été cités plus de 10 000 fois.

Peter Gøtzsche s'intéresse aux statistiques et à la méthodologie de recherche. Il est membre de plusieurs groupes ayant publié des consignes pour encadrer la publication correcte des résultats de la recherche et il fait partie des co-auteurs de CONSORT pour les études randomisées (www.consort-statement.org), de STROBE pour les études d'observation (www.strobe-statement.org), de PRISMA pour les synthèses méthodiques et les méta-analyses (www.prisma-statement.org) et de SPIRIT pour les protocoles d'études (www.spirit-statement.org). Peter Gøtzsche est un des rédacteurs en chef du Cochrane Methodology Review Group.

LIVRES DE PETER GØTZSCHE

Gøtzsche P. C. *Mammography Screening: truth, lies and controversy.* Londres : Radcliffe Publishing, 2012.

Gøtzsche P. C. *Rational Diagnosis and Treatment: evidence- based clinical decision-making.* 4e éd. Chichester, Wiley, 2007.

Gøtzsche P. C. *[On safari in Kenya]* [Danois]. Copenhague, Samlerens Forlag, 1985.

Wulff H. R. et P. C. Gøtzsche. *Rationel klinik. Evidensbaserede diagnostiske og terapeutiske beslutninger.* (Rational clinical practice. Evidence-based diagnostic and therapeutic decisions) 5e éd. Copenhague, Munksgaard Danmark, 2006.

QUATRIÈME DE COUVERTURE

LES MÉDICAMENTS D'ORDONNANCE SONT LA TROISIÈME CAUSE DE MORTALITÉ APRÈS LES MALADIES CARDIAQUES ET LES CANCERS.

Dans cet ouvrage révolutionnaire, Peter C. Gøtzsche lève le voile sur les comportements frauduleux de l'industrie pharmaceutique dans les domaines de la recherche et de la commercialisation et sur son mépris moralement répugnant pour la vie humaine. L'auteur établit des rapprochements convaincants entre l'industrie pharmaceutique et l'industrie du tabac et révèle l'extraordinaire vérité derrière les efforts déployés pour semer la confusion et détourner l'attention du public et des politiciens.

Le livre du Dr Gøtzsche a remporté le premier prix dans la catégorie « Basis of Medicine » en 2014 présenté par la British Medical Association. Il a également reçu un prix de la Société internationale de psychologie éthique et psychiatrie.

Peter Gøtzsche est aussi l'auteur de Psychiatrie mortelle et déni organisé (PUL).

Traduction du Dr Fernand Turcotte

LES MÉDICAMENTS D'ORDONNANCE SONT LA TROISIÈME CAUSE DE MORTALITÉ APRÈS LES MALADIES CARDIAQUES ET LES CANCERS.

Dans cet ouvrage révolutionnaire, Peter C. Gøtzsche lève le voile sur les comportements frauduleux de l'industrie pharmaceutique dans les domaines de la recherche et de la commercialisation et sur son mépris moralement répugnant pour la vie humaine. L'auteur établit des rapprochements convaincants entre l'industrie pharmaceutique et l'industrie du tabac et révèle l'extraordinaire vérité derrière les efforts déployés pour semer la confusion et détourner l'attention du public et des politiciens.

Le livre du Dr Gøtzsche a remporté le premier prix dans la catégorie « Basis of Medicine » en 2014 présenté par la British Medical Association. Il a également reçu un prix de la Société internationale de psychologie éthique et psychiatrie.

Peter Gøtzsche est aussi l'auteur de *Psychiatrie mortelle et déni organisé* (PUL).

Traduction du Dr **Fernand Turcotte**

www.pulaval.com

Collection À propos
Santé/Médecine

ISBN 978-2-7637-4506-0
9 782763 745060